

FACULTÉ DE MÉDECINE

Travail des Laboratoires de Chimie-Biologique de la Faculté de Médecine

Professeur P. CRISTOL

**RECHERCHES SUR LA PATHOGÉNIE DE L'ACIDOSE
D'ORIGINE RÉNALE**

**Influence de l'hypoprotéidémie et de la répartition
globulo-plasmatique du chlore**

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 18 Novembre 1933

PAR

Louis YELDA

Né le 14 Octobre 1908, à Bassorah (Irak)

POUR OBTENIR le GRADE de DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ

Examineurs
de la Thèse

MM. CRISTOL, professeur, *président*.
LISBONNE, professeur.
JEANBRAU, professeur.
PUECH, agrégé.

assessants

IMPRIMERIE MARI-LAVIT
1, Rue de Sauvages, 1
MONTPELLIER

1933

**RECHERCHES SUR LA PATHOGENIE
DE L'ACIDOSE D'ORIGINE RENALE
INFLUENCE DE L'HYPOPROTEIDEMIE ET DE
LA REPARTITION GLOBULO-PLASMATIQUE
DU CHLORE**

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

N° 3

FACULTÉ DE MÉDECINE

Travail des Laboratoires de Chimie-Biologique de la Faculté de Médecine

Professeur P. CRISTOL

**RECHERCHES SUR LA PATHOGÉNIE DE L'ACIDOSE
D'ORIGINE RÉNALE**

**Influence de l'hypoprotéidémie et de la répartition
globulo-plasmatique du chlore**

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 18 Novembre 1933

PAR

Louis YELDA

Né le 14 Octobre 1908, à Bassorah (Irak)

POUR OBTENIR le GRADE de DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ

Examineurs
de la Thèse

MM. CRISTOL, professeur, *président*.
LISBONNE, professeur.
JEANBRAU, professeur.
PUECH, agrégé.

} *assesseurs*

IMPRIMERIE MARI-LAVIT
1, Rue de Sauvages, 1
MONTPELLIER

• 1933

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Anatomie	MM. J. DELMAS
Histologie	TURCHINI
Physiologie	L. HEDON
Chimie biologique et médicale	CRISTOL
Physique médicale	PECH
Botanique et histoire naturelle médicale	GALAVIELLE
Anatomie pathologique	GRYNFELT
Microbiologie	LISBONNE, asses.
Pathologie et thérapeutique générales	BOSC
Thérapeutique et matière médicale	BOUDET
Hydrologie thérapeutique et climatologie	N...
Hygiène	CARRIEU
Médecine légale et médecine sociale	GAUSSEL
Pathologie médicale et clinique propédeutique	GIRAUD
Clinique médicale	VIRES
	RIMBAUD
Clinique chirurgicale	MASSABUAU
	RICHE
Clinique obstétricale	P. DELMAS
Clinique des maladies mentales et nerveuses	EUZIERE, doyen
Clin. des mal. des enfants et hyg. du premier âge	LEENHARDT
Clinique de dermatosyphiligraphie	MARGAROT
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ETIENNE
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU
Clinique gynécologique	LAPEYRE
Clinique ophtalmologique	VILLARD
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	TERRACOL
Matière médicale (Ch. de c.)	CABANNES
Radiologie (Ch. de c.)	LAMARQUE

Honorariat

Doyen honoraire : M. MAIRET

Professeurs honoraires :

MM. RODET, TEDENAT, MAIRET, GRANEL, VALLOIS, FORGUE,
ESTOR et BERTIN-SANS

Chargés de Cours Complémentaires

Anatomie	MM. LAUX
Histologie	GRANEL
Pathologie expérimentale	PAGES
Pathologie médicale	PUECH
Pathologie externe	AIMES
Médecine opératoire	SOUBEIRAN, ag. libre.
Accouchements	COLL DE CARRERA
Clinique phthisiologique	GAUSSEL, prof.
Clinique propédeutique médicale	BOULET
Clinique des maladies contagieuses	JANBON

Agrégés en exercice

Chirurgie	MM. AIMES
	MOURGUE-MOLINES
	GUIBAL
	ROUX
Médecine	MM. BOULET
	PAGES
	PUECH
	JANBON
	VIDAL
	BAUMEL
	LAUX
	N...
	COLL DE CARRERA
	GRANEL
	CARRERE



Anatomie	
Chimie	
Obstétrique	
Histologie	
Bactériologie	

Examineurs de la Thèse

MM. CRISTOL, professeur, président.
LISBONNE, professeur.

MM. JEANBRAU, professeur.
PUECH, agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA MERE ET A MON PERE

*A qui je dois ce que je suis.
Faible témoignage de ma
profonde affection.*

A MES SCEURS, A MON FRERE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CRISTOL

Professeur de Chimie Biologique

A MON JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LISBONNE

Chevalier de la Légion d'Honneur

Professeur de Microbiologie

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. JEANBRAU

Commandeur de la Légion d'Honneur

Professeur de Clinique des Maladies des voies urinaires

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ A. PUECH

AVANT - PROPOS

L'heure a sonné où, terminant mes études, je vais à la fois quitter la vieille Faculté de Médecine de Montpellier, où un si précieux enseignement m'a été prodigué et la terre de France qui m'a si généreusement accueilli.

Un agréable devoir m'incombe : m'efforcer de témoigner à mes maîtres éminents, comme à mes amis fidèles avec mon infinie reconnaissance l'assurance de la véritable et sincère affection que je saurai leur conserver dans ma Patrie lointaine.

Mes maîtres de la Faculté ont su tout à la fois me faire plus profondément aimer la France et m'enseigner avec une science avertie les préceptes fondamentaux de la profession que je pourrai, grâce à eux, exercer demain.

Près d'eux, j'ai trouvé non seulement cet enseignement précieux, dont on retrouve dans le monde et l'histoire le plus vivant témoignage, mais encore une simplicité affable, faisant aimer le travail, par l'affection témoignée au maître.

Entre tous, est-il besoin de dire que le meilleur de moi-même va vers M. le professeur CRISTOL? Avec une bienveillance qui m'a profondément touché, il m'a ouvert toutes grandes les portes de son laboratoire, et m'a admis à profiter de ses leçons. Par la simplicité de son accueil, la netteté de son enseignement et ses judicieux conseils, il a su à la fois diriger mes études et guider ce modeste travail qui n'a fait que vérifier ses prévisions. Ma carrière future sera fortement marquée de son autorité scientifique et ma pensée saura lui conserver un souvenir fidèle et reconnaissant.

A son nom je dois associer dans cette pensée commune de la reconnaissance, celui de M. le professeur LISBONNE dont la rare compétence et la haute culture n'ont pas hésité à recevoir dans un service recherché un modeste étudiant, dans le seul espoir de la formation scientifique de son avenir.

M. le professeur JEANBRAU a bien voulu me faire l'honneur d'accepter de siéger dans le jury d'une thèse peu digne de son savoir. Ses leçons précieuses et ce dernier témoignage resteront gravés dans mon cœur.

Je n'oublierai pas M. le professeur agrégé PUECH pour la sympathie qu'il m'a toujours accordée. Qu'il veuille bien accepter l'expression de ma profonde reconnaissance.

A mon ami le Docteur MONNIER qui m'a si aimablement guidé au cours de mes recherches, j'adresse ici des remerciements cordialement sincères.

Séparé de mes Maîtres par la distance des mers et des continents, je demeurerai pourtant toujours près d'eux, me souvenant que je leur dois ce que je serai devenu.

Mes études se terminent. Elles ne furent pas que de travail. Loin des miens j'ai trouvé sur la terre de

France des amitiés véritables, qui, sans estomper la tristesse de la séparation des miens, ont su me donner l'illusion délicieuse d'une affection familiale. A tous ceux qui m'ont témoigné cette affectueuse amitié, je garde avec une pointe d'amertume à la seule pensée de les quitter un souvenir de reconnaissance que, ni le temps, ni les vicissitudes humaines ne parviendront à ternir.

Que les uns et les autres, trouvent dans ces lignes maladroites, toute mon âme et tout mon cœur.

L. Y.

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION

Les acidoses, c'est-à-dire la tendance qu'ont les humeurs de l'organisme à devenir moins alcalines et même dans certains cas légèrement acides, ont suscité des recherches longues et minutieuses et provoqué de nombreuses discussions dans le but d'élucider leur pathogénie.

A l'origine ce terme n'a été appliqué que dans les cas où on décelait la présence de l'acide diacétique et de l'acide β -oxybutyrique dans le sang des diabétiques. Pendant longtemps cette notion demeura ainsi limitée et acidose équivalait à acétonémie.

C'est surtout à la suite des travaux de PALMER et HENDERSON (19) que naquit l'idée d'acidose en dehors de toute hyperproduction d'acides: les reins devenus insuffisants renaient des valences acides mises en circulation déterminant ainsi une acidose. Le test introduit par VAN SLYKE légittima cette concep-

tion. La chute de la réserve alcaline aussi nette chez les insuffisants rénaux que dans les invasions cétoniques entraîna la conviction que l'insuffisance de la fonction rénale était susceptible à elle seule de déterminer une acidose.

Aussi à l'heure actuelle distingue-t-on deux groupes d'acidoses :

1° Les *céto-acidoses* où à l'invasion des acides se surajoute la toxicité propre des corps cétoniques : acide acétyacétique, acide β -oxybutyrique.

2° L'*acidose d'origine rénale*, non cétogène, qui, à l'inverse de l'acidose diabétique où il se produit le plus souvent une véritable inondation du sang par les composés acides et toxiques, est une acidose *lente, progressive, fixe et minérale*.

C'est sur cette acidose rénale qu'ont porté nos recherches.

Conseillé et guidé par notre maître, M. le professeur Cristol (qu'il nous permette de lui exprimer à nouveau notre profonde reconnaissance) notre travail n'a pour but que de faire ressortir le rôle de certains facteurs de l'acidose d'origine rénale.

C'est pourquoi nous avons dosé chez les malades atteints de néphrite chronique, la *Protéidémie*, la *polypeptidémie*, la *chlorémie* et la *réserve alcaline* constituants qui nous ont paru les plus importants, non seulement pour nous permettre de suivre d'une façon précise la progression de la maladie mais encore pour tenter d'élucider la pathogénie de cette affection.

CHAPITRE II

HISTORIQUE

Si la notion de l'urémie est ancienne, il faut pourtant arriver aux environs de 1900 pour que l'on commence à préciser par des tests appropriés le rôle joué par le rein dans cette affection, et connaître les modifications subies par le milieu sanguin.

En 1898, KORANY met en évidence un point de congélation plus marqué chez les néphritiques que chez les normaux.

STRAUSS en 1902 propose la détermination de l'azote total non protéique du sérum sanguin ou « *Reststickstoff* » des allemands.

Mais ce sont les remarquables travaux de WIDAL en 1904 sur le taux de la rétention de l'urée sanguine chez les brightiques qui ont permis d'attribuer le tableau si parfaitement connu de l'urémie au fait que le rein devenait imperméable à certains composés.

La première idée qui vint à l'esprit des chercheurs qui s'intéressaient à la question était de rendre responsable, des phénomènes morbides observés, la rétention de certains composés toxiques. On accusa tout d'abord l'urée, dont l'augmentation progressive et inexorable dans les néphrites chroniques avait été vérifiée.

Plus tard lorsqu'on se fut rendu compte que l'urée n'était pas toxique et ne pouvait, par sa seule présence, expliquer les phénomènes qui caractérisent l'urémie, on rechercha le ou les composés pouvant être rendus responsables.

Alors ce fut l'étude sur « *L'azote résiduel* », faite tout particulièrement par BRODIN, CARNOT, GÉRARD, RATHERY, etc... dont le taux s'élève au cours des néphrites et qui, pour CHABANIER et de GASTRO-GALHARDO aurait une grande valeur pronostique. Cet intérêt qu'on lui porte va en s'effaçant depuis que les dosages des corps azotés non uréiques sont connus.

Dès que les Américains MYERS, FINE dosèrent l'*acide urique*, en France CHAUFFARD, BRODIN, GRIGAUT et tout particulièrement JEANBRAU, CRISTOL et NIKOLITCH (27) montrèrent que son élévation chez les brightiques est précoce et permet de mieux interpréter une hyperazotémie initiale et peu importante.

La *créatinine* étudiée en France par RATHERY, DÉROT et surtout antérieurement par BOUKOVALA (5), s'élève chez les néphritiques et permet de porter un pronostic grave quand son taux dépasse 50 milligrammes.

Si les élévations fortes de l'*indoxylémie* indiquent pour RATHERY, SIGWALD et KRAUTHAMMER une insuffisance rénale sévère, on a pourtant constaté son absence au cours de certaines néphrites sérieuses. Il

semble que son augmentation est liée à l'existence d'une putréfaction intestinale, et, étant donné l'importance des facteurs extra-rénaux dans sa production, DERRIEN et Mlle GIRAUD (15), GASTON GIRAUD (14) lui refusent toute valeur diagnostique dans les néphrites chroniques.

Il faut arriver à 1923 pour connaître la rétention d'autres substances azotées toxiques, et avoir un test précis pour formuler un pronostic sûr dans les néphrites urémigènes.

Les travaux de Jeanbrau, Cristol et Puech sur la polypeptidémie, montrent qu'à l'heure actuelle, seul le dosage des polypeptides sanguins permet de porter un pronostic qui trompe rarement.

Mais s'il est certain que la toxicité de certains de ces composés soit responsable d'une partie des phénomènes observés, en particulier dans le coma urémique, il est aussi démontré que la rétention de certains composés, n'agissant plus cette fois de façon chimique mais bien par leur rôle physico-chimique, a une place importante dans le même tableau: Nous voulons parler des ions acides.

C'est l'expérience de SALKOWSKI faite en 1872 (34) qui fit supposer que le rein pouvait retenir des ions acides. Cet auteur constate qu'après ingestion de taurine (corps qui s'élimine sous forme d'acide sulfurique) chez le lapin, l'acide éliminé était surtout lié à du K et Na.

GOETHGENS (17) fait en même temps une expérience semblable chez le chien, et se rend compte que l'acide éliminé en excès dans les urines, n'était pas, comme dans le cas précédent, bloqué par du K ou Na.

WALTER (35) en 1877 rapprocha ces deux expériences qui semblent être contradictoires, et résolut le

problème en dosant le Co^2 , qui, pensait-il, était combiné sous forme de bicarbonates aux bases fixes contenues dans l'organisme.

C'est donc WALTER qui, le premier, eut l'idée de doser ce que nous appelons aujourd'hui la réserve alcaline.

En 1888, VON JAKSCH entrevoit chez les néphritiques le rôle important joué par la rétention dans l'organisme des ions acides.

En 1911 KREIBLICH et ROLLY en 1912 décèlent une fois de plus un état d'acidose chez les brightiques.

Dès ce moment, les travaux se succèdent sans interruption.

STRAUB et SCHLAYER, en 1912, constatent que l'air alvéolaire chez les urémiques est moins riche en Co^2 que chez les sujets normaux.

Ces études sont reprises et vérifiées par PORGES, LEIMDORFER, POULTON et bien d'autres. En 1914, un important mémoire est consacré par PEABODY à cette acidose.

Mais il faut arriver aux remarquables travaux de PALMER et HENDERSON (1915), pour que commence à s'établir la notion d'acidose rénale, par rétention de valences acides.

La vérification de cette théorie fut apportée deux ans plus tard par VAN SLYKE, qui démontra la possibilité de déterminer l'état dans lequel se trouve le système régulateur dont le rôle est de maintenir constant le pH sanguin. Par le dosage des bicarbonates sanguins, il détermine le degré de l'acidose.

Depuis, la question fut fouillée par de nombreux auteurs (parmi lesquels tout particulièrement : JEANBRAU, DERRIEN, CRISTOL, ROQUE et DELORE, RATHERY, BLUM et VAN CAULAERT, AMBARD, CHABANIER, M. P.

WEIL, GUILLAUMIN, etc...), et a fait l'objet d'un nombre trop imposant de travaux pour qu'il nous soit possible de les rappeler ici.

Si, après toutes ces recherches, le mécanisme de l'acidose d'origine rénale est discuté, la plupart des auteurs admettent son existence appuyée par des tests certains cliniques et biologiques.

D'ailleurs JEANBRAU et CRISTOL, en 1931, en étudiant la pathogénie de l'acidose rénale, se posent à priori cette question et prouvent par des arguments précis et contrôlés l'existence de cette acidose mise en doute depuis quelques années par certains auteurs.

CHAPITRE III

TESTS DE L'ACIDOSE D'ORIGINE RENALE

I. --- SIGNES CLINIQUES

Il est bien difficile d'assigner un tableau clinique spécial à l'acidose rénale, et pour L. BLUM ces signes varieront avec la doctrine pathogénique adoptée.

De plus, le fait que l'acidose rénale ne se produit qu'à la fin de la néphrite chronique, au moment où le rein est devenu imperméable aux composés toxiques, entraîne l'impossibilité de voir se réaliser un tableau clinique pur d'acidose rénale.

Le syndrome urémique est alors dû à deux processus, un d'acidose et un d'intoxication. On voit la difficulté de reconnaître la part qui revient à chacun d'eux.

Néanmoins, il semble que certains symptômes de l'urémie sont redevables du processus acidotique.

La dyspnée, en premier lieu, du type KUSSMAUL, telle qu'elle a été citée dans les observations de STRAUB, M. LABBÉ, ACHARD, RATHERY, etc., semble être due à l'acidose.

L'amaigrissement serait, pour AMBARD, lié aussi à l'acidose.

La protéolyse intense qui se fait surtout aux dépens des protéides globulaires, explique *l'anémie* bien connue de ces malades. PETERS et VAN SLYKE rendent cette anémie responsable des céphalées, tantôt violentes, tantôt donnant l'impression d'une lourdeur insupportable.

Un autre signe fréquent serait *la polyurie*, due, d'après AMBARD, à l'exagération de la pression osmotique des albumines acides du rein. Ces urines sont claires et limpides, dit L. BLUM, et ont surtout un poids spécifique très abaissé, 1.006 à 1.008 au maximum.

L'augmentation de l'affinité des tissus acides pour l'eau expliquerait, d'après FLIEDERBAUM, l'œdème.

PAGÈS ajoute, dans ce tableau, l'agitation, la mélancolie, l'anxiété, le délire, le tremblement et des troubles réflexes. Ces sujets sont généralement hypertendus, et à l'auscultation on note la présence d'un galop.

Les accidents convulsifs seraient dus, pour L. BLUM, à une surcharge chlorée des centres nerveux. AMBARD fait intervenir la variation brusque de la chlorhydrie nerveuse, d'où phénomènes convulsifs par déchloruration brusque.

CRISTOL et PUECH (9) attribuent les grands accidents urémiques : torpeur, hyper-excitabilité nerveuse, co-

ma terminal, à l'accumulation des polypeptides dans le sang.

Pour T. IZOD BENNETT, les crampes et surtout les petites secousses musculaires seraient dues à l'hypocalcémie. De même, l'exagération des réflexes tendineux et les convulsions sont, pour cet auteur, liées à l'hypocalcémie.

Enfin, pour DELORE, la mort brusque peut relever de l'acidose.

II. --- TESTS CHIMIQUES

Suivant la période à laquelle on étudie l'acidose d'origine rénale, l'état du milieu intérieur va varier. C'est pourquoi elle n'a pas un syndrome chimique constant. Mais, grâce à cette diversité on pourra savoir à quel stade de son évolution est l'acidose.

A. — STIGMATES URINAIRES

Les symptômes classiques sont les variations de l'acidité (acidité ionique et de titration) et les variations de l'ammoniaque.

Dès 1925, JEANBRAU et CRISTOL montrent que deux conditions sont nécessaires pour que s'installe l'acidose rénale. Ce sont, d'une part, « les troubles de la fonction ammonio-productrice du rein » et d'autre part « l'imperméabilité rénale aux ions acides ».

Ces troubles sont décelés par un simple examen des urines des néphritiques.

Les analyses montrent que :

1° L'ACIDITÉ APPARENTE est toujours très faible et le pH des urines élevé entre 6,4 et 7,0, donc chiffre voisin de la neutralité. Aux derniers stades de l'acidose,

on constate quelquefois une réaction des urines à peu près identique à celle du sang ($\text{pH} = 7,2$), cela traduit alors une imperméabilité rénale complète aux ions acides.

D'ailleurs JEANBRAU et CRISTOL (22) ont insisté sur ce fait que, plus les reins sont lésés, plus la concentration en ions H de l'urine se rapproche de celle du sang.

2° L'AMMONIAQUE est toujours abaissée et l'azote formol atteint avec difficulté le chiffre de 0 gr. 300 par 24 heures.

Il faut remarquer qu'une des causes de l'abaissement des acidités et de l'ammoniaque est le régime hypoazoté et surtout végétarien auquel sont soumis ces malades.

Mais, l'épreuve de « l'Ammoniurie provoquée », proposée par JEANBRAU et CRISTOL (23), par laquelle on supprime l'effet du régime, permet de se rendre compte que le rôle du rein est non seulement indéniable, mais même primordial.

L'ingestion d'une limonade phosphorique provoque une hyperammoniurie sans baisse de la réserve alcaline chez le sujet sain. Par contre, si le rein est lésé, cette hyperammoniurie fait défaut.

Si à cette épreuve on ajoute celle de « l'Acidurie provoquée » (26) de ces mêmes auteurs, on pourrait alors dissocier les troubles fonctionnels et indiquer leur importance.

La méthode basée sur les modifications du pH urinaire après ingestion d'une certaine dose de bicarbonate de soude, fut reprise par DESGREZ, BIERRY et RATHERY (12). Ces auteurs ont pu, avec cette épreuve, déceler l'acidose, alors que la réserve alcaline était presque normale.

RATHERY fait remarquer que, si la méthode donne des résultats très nets dans le diabète, dans la néphrite chronique, elle ne peut être employée que si les fonctions rénales sont en partie conservées.

Une recherche urinaire intéressante est la valeur du rapport de Derrien : $\frac{\text{azote hypobromite}}{\text{azote formol}}$ dans l'acidose d'origine rénale.

Son élévation au-dessus de sa valeur normale (6 %) dans la céto-acidose diabétique et les insuffisances hépatiques, est connue de tous.

Mlle S. JEAN étudia en 1926 (28) ses variations dans les néphrites urémigènes.

A cause de la faible valeur de l'ammoniurie, le rapport de DERRIEN est le plus souvent abaissé.

Dans certains cas, il est normal, malgré la baisse de l'ammoniaque, par suite de l'imperméabilité rénale à l'urée.

B. — STIGMATES SANGUINS PRINCIPAUX

Les principaux symptômes sanguins sont au nombre de deux : modifications de la concentration en ions hydrogène (pH) et modifications de la réserve alcaline.

I. — pH SANGUIN.

Le pH est alcalin et remarquablement fixe. Les variations de l'acidité ionique du sang étant très faibles, et, d'autre part, le pH sanguin ne s'abaissant que dans les derniers moments de la vie, les observations d'urémiques acidotiques chez lesquels il fut mesuré sont rares.

De plus, la mesure de la réserve alcaline est sim-

ple et rapide, alors que celle du pH est très délicate et sujette à de nombreuses causes d'erreur.

Malgré cela, on note, dans tous les cas, un abaissement du pH au-dessous de sa valeur normale (7,35), sauf si l'acidose est compensée, il est alors normal ou subnormal.

ROSSIER et MERCIER citent des chiffres très bas, allant de 7,28 à 7,10.

L. J. HENDERSON (18) a noté, dans la période terminale des urémiques, une baisse du pH qui va jusqu'à l'acidité, et cela tant dans les globules que dans le plasma artériel ou veineux. Il cite des cas où le pH est inférieur à 7,0. Par exemple

	Sérum	Hématies
Sang artériel	6,994	6,987
Sang veineux	6,969	6,970

D'après PISA, ce pH s'abaisse davantage la nuit, car, pendant le sommeil, la production des acides n'est pas éliminée par des urines et il y a hypoexcitabilité du centre respiratoire, qui réagit mal à cette acidose. Cette diminution de l'alcalinité du sang et même son acidification est la preuve incontestable de l'acidose d'origine rénale.

II. — RÉSERVE ALCALINE.

Le taux des bicarbonates métalliques sanguins sert pratiquement, grâce à la technique simple et rapide de VAN SLYKE, à apprécier le degré d'acidose.

Cette réserve alcaline *directe* (c'est-à-dire du sujet au moment de l'expérience) et *veineuse*, est de 53 volumes de CO_2 pour 100 cm^3 de sang. Chez les brigtiques, à la période d'état, la réserve alcaline est abaissée, sauf dans le cas d'acidose gazeuse. Au lieu

de 55 volumes de CO_2 , on ne trouve plus que 45, souvent même moins de 30 ; aux stades ultimes, elle peut arriver à 20 ou 15 et parfois, comme nous avons eu l'occasion de le voir, elle est pratiquement inexistante.

Aussi l'acidose est si commune au cours de l'urémie que DELORE dit n'avoir jamais observé d'urémie sans acidose. Cet auteur et d'autres, en suivant longuement et régulièrement les malades, ont noté souvent un parallélisme assez net entre l'élévation de l'azotémie et la baisse de la réserve alcaline.

Mais, si la réserve alcaline est un moyen commode pour déceler l'acidose, elle est parfois un test infidèle. En effet, de nombreux auteurs ont publié des cas de grands urémiques avec une réserve alcaline presque normale.

STRAUB et MEIER avaient, en 1921, signalé quelques cas d'urémie avec alcalose.

F. RATHERY, BIERRY et SIGWALD (32) ont publié, en 1925, un cas de néphrite par intoxication mercurielle avec azotémie de 5,84 gr. 0/00, pourtant la réserve alcaline n'atteignait que 45,7. Par l'épreuve du bicarbonate, RATHERY met en évidence l'état d'acidose que la réserve alcaline ne lui permettait pas de déceler.

En 1927, L. AMBARD, F. SCHMID et M. ARNOVLYEVITCH (2) font une constatation analogue chez une femme ayant un taux d'urée sanguine de 2,48 gr., avec une réserve alcaline de 100. Ils insistent sur le fait que la femme n'ingérait pas de bicarbonate, mais uniquement de l'eau sucrée.

L. BLUM et C. VAN CAULAERT (4) ont observé une malade en état de subcoma urémique avec une réserve alcaline de 65, et ils attribuent cette augmentation à une acidose tissulaire marquée. Le chlore émi-

gre vers les tissus, le sodium suit une marche inverse, des tissus il revient vers le plasma et élève la réserve alcaline.

Pour AMBARD, la rétention d'acides peut être compensée par une diminution de NaCl et ainsi la réserve alcaline peut être normale avec acidose.

De cette étude, il résulte que, si toute baisse de la réserve alcaline indique de l'acidose, par contre toute acidose ne s'accompagne pas obligatoirement de chute de la réserve alcaline.

Ces quelques faits exceptionnels, différemment interprétés, ont poussé certains auteurs à douter de l'existence d'une acidose d'origine rénale. Il semble que cela provient du fait que les tampons n'ont pas été complètement « saturés » ou de ce que l'on se trouve en présence d'une acidose mixte, avec présence d'acide acétylacétique dans le sang, dont la décomposition par l'acide sulfurique dans le dosage, selon VAN SLYKE, accroît artificiellement la réserve alcaline, ainsi que l'a montré P. CRISTOL, en 1929, dans certains cas de céto-acidose diabétique.

Quelles sont les variations de la réserve alcaline ?

La formule d'HASSELBACH : $[H] = K_x \frac{CO^3H^2}{CO^3 NaH}$

indique qu'on peut considérer deux cas :

a) *Acidose*, si $[H]$ augmente. Or, deux facteurs tendent à élever $[H]$: l'augmentation du numérateur et l'abaissement du dénominateur.

Si CO^3H^2 augmente, on aura une acidose gazeuse avec élévation de la réserve alcaline. Par contre, si CO^3NaH baisse, ce sera l'acidose vraie.

b) *Alcalose*, si $[H]$ diminue. Comme précédemment deux facteurs peuvent intervenir.

En cas de diminution de CO^3H^2 , c'est l'alcalose gazeuse avec abaissement de la réserve alcaline. Par contre, en cas d'augmentation de CO^3NaH , c'est l'alcalose vraie.

Donc, une acidose peut se révéler, par une élévation de la réserve alcaline, dans le cas d'acidose gazeuse, ou par une baisse de la réserve alcaline dans l'acidose vraie. De plus, une baisse de la réserve alcaline peut indiquer soit une acidose vraie, soit une alcalose gazeuse. Mais, pratiquement, ce que nous rencontrons, c'est l'acidose vraie, caractérisée par une baisse de la réserve alcaline. Les autres cas sont exceptionnels et quand on les rencontre, les signes cliniques permettent de les identifier.

La réserve alcaline ne baisse qu'après déficience des mécanismes régulateurs de la concentration en ions hydrogène du sang.

Le plus important, après les bicarbonates et les phosphates, est constitué par les protéides sanguins. Si on étudie leur taux, on voit qu'en général il est normal ou subnormal. Mais, dès que la protéidémie baisse, la réserve alcaline diminue également.

Nous n'insisterons pas davantage ici sur ce dernier point, car il fera l'objet d'un chapitre spécial. Aussi, malgré ces cas si rares, nous pouvons conclure que :

« La réserve alcaline garde une valeur pathogénomique et son abaissement est le témoin constant des acidoses qu'on rencontre le plus fréquemment en clinique. »

C. — SYMPTOMES SANGUINS SECONDAIRES

1. — AUGMENTATION DES VALENCES ACIDES

On peut se demander si des acides organiques anor-

maux interviennent, comme dans l'acidose diabétique.

Jusqu'à présent, les corps acétoniques : acide β -oxybutyrique et acide diacétique, furent cherchés en vain dans le sang de la plupart des brightiques. La recherche d'autres acides organiques éthéro-solubles, reste négative.

Mais, si on n'a jamais pu mettre en évidence dans l'acidose d'origine rénale, la présence d'acides nouveaux, il semble bien que l'on constate une augmentation générale de tous les acides habituellement contenus dans le plasma sanguin, tant acides organiques qu'acides minéraux.

a) *Acide lactique.*

Le taux de l'acide lactique du sang paraît subir une nette augmentation. Déjà, OTTO JERWELL (31) en avait fait l'observation, et il cite des cas où la rétention de l'acide lactique atteint 612 et 682 mgr. Des dosages effectués dans les laboratoires de chimie biologique de notre Faculté par Jean DULCY, montrent que l'acide lactique arrive presque à doubler sa valeur normale dans l'acidose rénale. On trouvera dans le tableau qui suit ses résultats, qu'il nous a si aimablement communiqués.

Nom	Urée en gr. 0/00	R. A.	Acide lactique en mgr.		
			Pl.	Gl.	Sang total
Hassem	0,28	57,8	161	248	191
Nestoul	0,41		163	306	216
Blago	0,48	54,9	149	269	201
Guir	1,71	24,8	210	286	227
Cros	2,05	26,1	311	420	352
Argen	3,40		334		340
Coul	4,02	18			335
Rava	4,40	20,6			343

(Le chiffre normal d'acide lactique dans le sang total est d'environ 200 milligrammes).

b) Acides urique et oxalique.

Ces acides sont contenus normalement en faible quantité dans le plasma. Leur augmentation dans l'insuffisance rénale n'atteint pas un taux qui puisse influencer l'équilibre acide-base.

c) Acide carbonique.

Le CO_2 occupe par sa masse une place importante. Mais son élimination par les poumons le rend indépendant de l'état rénal.

S'il n'y a ni troubles graves de la circulation, ni troubles pulmonaires, son dosage peut être utilisé, d'après RATHERY et BORDET, à étudier l'acidose.

Il y a chute du CO_2 alvéolaire (sa valeur normale est de 5,3 à 6,3 cm^3 de CO_2 pour 100) surtout dans les acidoses rénales graves.

d) Acide sulfurique.

L'ion SO_4 a une importance minime. D'abord le taux normal des sulfates du sang est faible, de plus, dans l'acidose, ce taux ne subit qu'une légère augmentation. Cela provient sans doute du régime hypoazoté, donc surtout végétarien, imposé à ces malades, régime pauvre en sulfates.

e) Acide phosphorique.

Il est classique de dire que les phosphates minéraux du sérum ne subissent qu'une hausse minime. Cette augmentation qui double en général la quantité normale ne peut avoir d'influence sur le chiffre de la réserve alcaline. Mais, si on se base sur le phosphore total, au lieu d'envisager uniquement les phosphates minéraux, on constate que ce phosphore total augmente dans des proportions beaucoup plus considérables.

M. P. WEIL et Ch. O. GUILLAUMIN (37) ont noté des chiffres atteignant 470 et 576 milligrammes par litre (exprimés en PO^4H^3), au lieu des 250 milligrammes normaux. Des auteurs américains ont fait la même constatation.

JEANBRAU et CRISTOL (21) citent un cas où la réserve alcaline était presque nulle, avec un taux de phosphore total de 490 milligrammes (exprimé en P^2O^5). Si l'on suit leur raisonnement et si l'on calcule que deux atomes de sodium saturent un atome de phosphore (pour réaliser le $\text{PO}^4\text{Na}^2\text{H}$, théoriquement rencontré dans le sang), on voit que cette augmentation de phosphore total est la cause d'une baisse de la réserve alcaline de 25 volumes de CO^2 pour 100 cm^3 .

Ce sont les phosphates minéraux, les pyro-phosphates, et les phosphatides qui composent ce phosphore total. Tous ces phosphates, ainsi que les phosphatides circulent dans le sang sous forme de sels sodiques ou potassiques et non sous celle d'acides.

Donc, plus ces composés s'accumulent dans le sang, plus ils décomposent la réserve alcaline pour se combiner au sodium des bicarbonates.

En raisonnant de la sorte, on constate que l'augmentation du phosphore total n'est pas négligeable, et devient partiellement responsable de la baisse de la réserve alcaline dans l'acidose d'origine rénale.

f) Acide chlorhydrique.

Le chlore peut-il caractériser l'acidose ?

A l'état normal, la réserve alcaline et le chlore plasmatique suivent une marche inverse, mais il n'en est pas toujours ainsi et, à une réserve alcaline basse, peut correspondre un taux de chlore normal, abaissé ou élevé.

Aussi RATHERY vient de conclure, au Congrès d'Evian de 1933, que le chlore plasmatique et globulaire ne peut être considéré comme moyen pour caractériser l'acidose.

Pour RUDOLF, le syndrome d'hypochlorémie peut être révélé grâce aux variations entre le chlore plasmatique et la réserve alcaline. S'il y a augmentation de la réserve alcaline avec hypochlorémie, il s'agirait du syndrome de chloropénie autonome. Par contre, ce serait la chloropénie sanguine, avec rétention chlorée (hyperchlorée) tissulaire, si la réserve alcaline et le chlore plasmatique suivent la même courbe.

Ce point de vue trop absolu n'est pas admis par tous les auteurs.

Pour L. BLUM, le cas de réserve alcaline élevée, avec hypochlorémie et chloropénie tissulaire, peut traduire une acidose tissulaire très marquée, par la marche du chlore vers les tissus et arrivée de sodium dans le plasma.

2. — DIMINUTION DES VALENCES BASIQUES

On sait, depuis les travaux de NASH et BENEDICT, de PARNAS, RUSSEL, etc..., que l'ammoniaque est pratiquement inexistante dans le sang et que son taux n'augmente et ne diminue dans aucune condition pathologique.

Donc, c'est aux ions sodium, potassium, calcium et magnésium, que sera limitée l'étude des bases du sang. De tous ces minéraux, le sodium domine de beaucoup, puisqu'il représente à lui seul les 13/15^e de la totalité des bases.

Le taux du *sodium* (normale : 3 gr. 40 pour 1.000) est fortement abaissé dans l'acidose d'origine rénale.

Sa diminution peut atteindre jusqu'à 30 % des chiffres normaux. Suivant les périodes cela pourrait être dû, soit à l'imperfection de la fonction ammonio-productrice du rein, soit à l'hydrémie causée par la rétention prédominante de cet élément.

Toutefois, d'après L. BLUM, on ne constate aucune proportionnalité entre la natrémie et la réserve alcaline. Le taux du sodium peut être bas et la réserve alcaline normale. L'abaissement de la natrémie ne peut donc suffire pour expliquer l'acidose.

Les documents sur le *magnésium* sont réduits ; d'ailleurs, son taux minime dans le sang ne semble pas lui faire jouer un rôle de premier plan. Pour BECHER, le Mg augmente faiblement.

Le *potassium* subit une augmentation. Son taux (environ 0,25 gr. pour 1.000 dans le sérum normal) s'élève et souvent très fortement (0 gr. 47 pour 1.000) dans l'acidose d'origine rénale.

Le *calcium*, au contraire, subit une marche inverse et son taux diminue progressivement, au fur et à mesure que l'état rénal s'aggrave.

Dates	Urée	Na	K	Ca
25/3	3,72	3,11	0,36	0,074
1/4	2,95	2,61	0,47	0,082
3/4	4	2,97	0,43	0,046

(Chiffres d'après L. Blum. Rôle du sel dans les néphrites, p. 150.)

On se trouve donc en présence de deux phénomènes opposés : augmentation du potassium et baisse du sodium et du calcium. L'explication nous est donnée par JEANBRAU et CRISTOL (21) :

« Le régime surtout végétarien auquel sont soumis » les urémiques, contient comme bases fixes surtout » du potassium et très peu de sodium, contrairement » au régime carné. Ainsi se justifie très simplement

» l'hyperkaliémie et en partie l'hyponatrémie. D'autre part, alors que le rein est devenu imperméable aux ions acides, il se fait une élimination vicariante des acides sulfurique et phosphorique par l'intestin, sous forme de sels de calcium, et la baisse de la calcémie n'est que la signature de cette élimination intestinale. »

Pour MARRIOT et HOWLAND, l'hypocalcémie est due à une rétention phosphorée. A mesure que le calcium diminue, on note assez parallèlement une augmentation du phosphore sanguin.

3. — PROTÉIDES

Le taux des protéides, augmenté au début, par suite de la déperdition aqueuse entraînant une rétention sèche du chlore, est finalement très abaissé par suite de l'hydrémie terminale et de la protéolyse intense. C'est ce que nous allons essayer de montrer dans notre travail.

LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

A côté des variations si importantes observées dans la formule chimique du milieu sanguin, certains auteurs se sont efforcés d'étudier les modifications apportées par l'acidose d'origine rénale à la constitution des autres humeurs de l'organisme et, en particulier, du liquide céphalo-rachidien.

BLUM et ses élèves se sont occupés du chlore. Contrairement à ce que pensent ces auteurs, le chlore du liquide céphalo-rachidien ne peut pas renseigner sur l'état d'acidose tissulaire.

La réserve alcaline du liquide céphalo-rachidien est la même que celle du plasma sanguin (Loi de DERRIEN).

Les variations de la réserve alcaline dans le liquide céphalo-rachidien seraient, pour SAVY et THIERS, plus précoces que dans le sang. Souvent, d'après ces auteurs, la réserve alcaline du sang est normale, alors que dans le liquide céphalo-rachidien elle est basse.

CHAPITRE IV

ELEMENTS DE PRONOSTIC

Sur quel élément peut-on fixer le pronostic immédiat des urémiques ?

Les constituants azotés non protéiques du sang ont fait l'objet de nombreuses recherches. Le remarquable rapport de JEANBRAU et CRISTOL (20) nous en donne une vue d'ensemble.

UREE.

Depuis les admirables travaux de F. WIDAL, la valeur pronostique et diagnostique de l'urée sanguine est devenue classique. Mais, de nombreuses exceptions mettent parfois le clinicien dans l'embarras. Souvent un malade succombe d'urémie avec une azotémie peu élevée, ou bien une azotémie importante est tolérée pendant des mois. D'ailleurs WIDAL et JAVAL ont parlé d'*azotémie ambulatoire* chez les sujets où l'on constate des rémissions temporaires. En

raison de ces exceptions, on chercha ailleurs un test infaillible.

AZOTE RESIDUEL.

Pendant un certain temps, on a cru que l'azote résiduel réalisait ce test certain de pronostic individuel. Dans la plupart des néphrites urémigènes graves son taux est élevé.

L'azote résiduel est un groupement artificiel de composés organiques très différents. La toxicité de ces composés varie et ils peuvent se comporter différemment vis-à-vis des réactifs chimiques. De plus, les désalbuminants employés ne sont pas inertes vis-à-vis des constituants sanguins et certains de ces constituants peuvent être adsorbés par certains désalbuminants et non par d'autres. Aussi, il n'y a aucune technique universellement adoptée pour son dosage. D'où il est logique de fragmenter ce groupement et de doser séparément ses constituants.

ACIDE URIQUE.

JEANBRAU, CRISTOL et NIKOLITCH ont montré la précocité de la rétention sanguine de l'acide urique. La précocité de cette rétention enlève au dosage de ce composé toute valeur pronostique.

CREATININE.

La créatinine ne se trouve en excès dans le sang qu'aux périodes ultimes de la maladie. Comme l'a montré BOUKOVALA, dans sa thèse, l'hypercréatininémie est un test pronostique excellent.

L'INDOXYLE.

L'école allemande voit dans l'hyperindoxylémie un phénomène très important au point de vue pronostic-

que. DERRIEN, GIRAUD, THIERS, etc..., lui refusent cette valeur, car sa production est liée aux putréfactions intestinales.

Dans un très récent article, G. GIRAUD avec M. GIRAUD et P. MONNIER (16) formulent que :

« L'hyperindoxylémie n'est pas un test qualitatif fidèle d'une insuffisance rénale. De plus l'indoxylémie ne peut servir de test quantitatif d'appréciation du degré de cette insuffisance. »

POLYPEPTIDES.

Depuis 1925, CRISTOL et PUECH se sont attachés à étudier l'azote polypeptidique dans le sang. Sa valeur normale est au plus de 2 à 3 centigrammes par litre de sérum. Les chiffres les plus élevés ont toujours été trouvés chez des urémiques. L'élévation massive de *l'indice de polypeptidémie de Cristol et Puech* va de pair avec un état général grave du sujet. Les nombreux dosages effectués, soit pour des recherches, soit pour la clinique, nous ont toujours montré qu'une hyperpolypeptidémie énorme chez un brightique est un test pronostique qui ne trompe jamais.

RESERVE ALCALINE.

Nous avons vu que dans la majorité des cas, la réserve alcaline s'abaisse chez les sujets atteints de néphrite urémigène. En général, à mesure que l'état s'aggrave, la réserve alcaline diminue et, au lieu de 55 cc. de CO_2 % on trouve une réserve alcaline égale à 30 et souvent encore plus basse, jusqu'à être parfois inexistante.

Il n'y a pas un parallélisme étroit entre l'abaissement des bicarbonates sanguins et l'élévation du chif-

fre de l'azotémie. L'augmentation de l'urée semble devancer les modifications de la réserve alcaline, qui apparaissent plus tardivement. Aussi cet abaissement lent et progressif de la réserve alcaline est de mauvais pronostic immédiat. RATHERY, TROCMÉ et JULIEN MARIE estiment que :

R. A. < 20 Pronostic fatal à brève échéance.

R. A. > 30 Pronostic moins grave.

Quand l'azotémie est élevée, alors que la réserve alcaline reste haute, le pronostic serait plus favorable.

Mais des réserves alcalines élevées ont été rencontrées dans l'urémie, chez des malades présentant des troubles respiratoires, il s'agissait d'acidose gazeuse non compensée.

De plus, on a parfois un relèvement très marqué de la réserve alcaline par l'ingestion de bicarbonate, alors que la situation du malade est médiocrement modifiée. D'ailleurs, CRISTOL et PUECH (10) le font remarquer :

« Un chiffre isolé n'a aucune valeur par lui-même »
» sauf s'il est très bas. Il est nécessaire de répéter »
» les examens pour que la constatation de son abais- »
» sement prolongé prenne de la valeur. C'est la cons- »
» tance de l'acidose qui fixe le pronostic. »

JEANBRAU, CRISTOL et PUECH ont montré qu'au point de vue pronostique, la réserve alcaline a une valeur moindre que la polypeptidémie. La polypeptidémie suit d'une façon presque rigoureuse les variations de l'état clinique. L'apparition dans le sang de polypeptides en grande quantité détermine les grands accidents urémiques. A mesure que la néphrite s'aggrave, l'indice de polypeptidémie s'élève

et il atteint un chiffre considérable dans la grande urémie mortelle. Nous avons toujours trouvé une hyperpolypeptidémie massive au moment de la mort et en cas de grands accidents urémiques. C'est pourquoi nous adoptons les conclusions formulées par P. CRISTOL et A. PUECH : « *L'hyperazotémie fixe* » *mieux le pronostic général des néphrites chroni-* » *ques selon les lois de Widal, l'hyperpolypeptidé-* » *mie leur pronostic immédiat.* »

CHAPITRE V

METHODES ET TECHNIQUES UTILISEES

Nos recherches, ainsi que celles qui furent poursuivies durant des années par le Docteur Pierre MONNIER, et qu'il nous a si aimablement communiquées, furent effectuées sur des sujets hospitalisés pour néphrite chronique azotémique, avec des taux d'urée sanguine variant de 0 gr. 50 à 5 gr. 50 par litre.

Pour les divers dosages, nous avons recueilli 100 cm³ de sang, le matin, le sujet à jeun et couché, dans un flacon bouché à l'émeri et contenant comme anticoagulant 0 gr. 20 d'oxalate de sodium finement pulvérisé.

Par une légère agitation, le sang est rendu homogène, puis immédiatement centrifugé pendant dix à quinze minutes, à une vitesse constante et moyenne de 2.500 à 3.000 tours par minute,

Afin d'établir le rapport $\frac{\text{globules}}{\text{plasma}}$ pour 100 cm³ de sang, rapport nécessaire pour exprimer les dosages par litre de sang, nous avons noté le niveau du plasma et celui des globules.

Le plasma est ensuite séparé très minutieusement et le plus complètement possible des globules. Ces globules sont dilués au tiers pour obtenir une teneur en protéïdes comparable à celle du plasma.

Sur ce plasma et ces globules dilués, nous avons effectué une série de dosages par des techniques que nous allons rapidement indiquer.

UREE.

L'urée sanguine fut évaluée par l'*indice hypobromite*. Désalbumination par l'acide trichloracétique à 20 pour 100.

Technique de *Moog*. Dosage gazométrique par comparaison avec une solution titrée d'urée.

RESERVE ALCALINE.

C'est par l'appareil de *Van Slyke* qu'on a déterminé cette réserve alcaline, exprimée en cm³ de CO² pour 100 cc. de plasma, après avoir équilibré ce plasma avec de l'air alvéolaire.

CHLORURES.

Le dosage fut effectué par la méthode de *Charpentier-Volhart*, modifiée par *Laudat*. L'albumine est détruite par une solution de permanganate de potasse saturée à froid et par l'acide nitrique à 40° Baumé. Nous insistons sur la destruction, qui est l'opération essentielle.

La destruction est longue, surtout pour les globules. Elle doit être faite à ébullition lente. Le dosage

ne devra être effectué que quand le liquide sera complètement refroidi.

AZOTE POLYPEPTIDIQUE.

C'est la technique de *P. Cristol* qui permet d'établir l'indice de polypeptidémie. Les travaux de cet auteur (7) montrent les avantages des désalbuminants qu'il emploie et fournissent tous les renseignements complémentaires désirés :

1) Désalbuminer le plasma et les globules par l'acide trichloracétique. Technique de *Moog*.

2) Désalbuminer le plasma et les globules par l'acide phosphotungstique. Technique de *P. Cristol*.

A 5 cm³ de plasma ou de dilution globulaire, on ajoute :

Solution de phosphotungstate de soude	5 cm ³
Eau distillée	10 cm ³
Acide sulfurique 2/3 N	5 cm ³

3) On dose l'azote total dans les deux filtrats trichloracétique et phosphotungstique. La différence entre les deux nous donne l'azote polypeptidique.

AZOTE TOTAL NON PROTEIQUE.

Le procédé consiste :

1° A transformer en sulfate d'ammonium, à l'aide de la micro-méthode de *Kjeldahl*, les composés organiques de l'azote.

2° A libérer et doser l'ammoniaque produite par la technique et l'appareil de *Parnas et Wagner*.

Réactifs.

Acide sulfurique pur concentré,

Cristaux de la grosseur des têtes d'épingles de sulfate de cuivre et de sulfate de potasse.

Lessive de soude à 30 % ($d = 1,33$).

Solution d'acide chlorhydrique et de soude N/70 à laquelle on ajoute une goutte de rouge de méthyle mis en solution dans trente gouttes de soude N/10. On obtient ainsi une solution rose d'acide chlorhydrique et une jaune serin de soude.

Transformation en sulfate d'ammonium.

dans un tube de violette on met :

a) deux centimètres cubes de filtrat trichloracétique ou cinq centimètres cubes de filtrat phosphotungstique ;

b) 1 cm³ d'acide sulfurique ;

c) quelques atmosphères de gernez pour éviter les projections ;

d) un cristal de sulfate de cuivre et de sulfate de potasse.

Si l'azotémie est supérieure à un gramme, on opérera sur 1 cm³ de filtrat trichloracétique, pour que la teneur en azote soit comprise entre 0 mgr. 02 et 1 mgr. De même, on prendra 2 cm³ 5 de filtrat phosphotungstique.

On chauffe d'abord fortement le tube pour éliminer l'eau, puis doucement lorsque la masse commence à charbonner, et cela jusqu'à décoloration complète.

Après avoir laissé refroidir on ajoute quelques centimètres cubes d'eau distillée.

Distillation de l'ammoniaque.

Pour doser l'ammoniaque dans le liquide obtenu dans l'opération précédente, on la déplace par la sou-

de, et on la distille dans un appareil de PARNAS et WAGNER.

On la reçoit dans 5 cm³ d'acide chlorhydrique N/70. En trois minutes la distillation est faite.

Titration acidimétrique.

Il faut déterminer l'acide libre en excès.

Nous nous sommes servis de la microburette de H. LABBÉ et F. NEPVEUX de 2 cm³, graduée au 1/100^e de centimètre cube, et dont la goutte représente 0 cm³ 02.

Le rouge de méthyle étant sensible au CO², on porte le liquide acide à l'ébullition modérée pour chasser le CO².

On verse goutte à goutte dans le liquide chaud la soude N/70, la coloration vire au jaune rougeâtre puis au jaune franc. Par cette méthode on peut apprécier jusqu'à 0 mgr. 002 d'azote.

Calculs.

La quantité d'azote contenue dans le liquide, et en milligrammes, est donnée par la différence entre le nombre de centimètres cubes d'acide chlorhydrique N/70 et de soude N/70, multipliée par le coefficient 0,2.

La différence entre le chiffre d'azote trichloracétique et l'azote phosphotungstique exprime l'azote polypeptidique.

AZOTE TOTAL — AZOTE PROTEIQUE.

Nous avons utilisé la même technique que pour le dosage de l'azote total trichloracétique et phosphotungstique.

On dilue le plasma au 1/20^e ; les globules déjà dilués au 1/3, sont dilués à nouveau au 1/20^e et ainsi on a des globules au 1/60^e.

Pour la transformation en sulfate d'ammonium, on prélève un centimètre cube de ces solutions et on opère comme précédemment, après avoir ajouté quelques gouttes d'acide trichloracétique, qui favorisera la destruction.

Cette destruction est plus longue et pour les globules la décoloration n'est jamais complète, par suite de la présence du fer de l'hémoglobine.

L'azote protéique est donné par la différence entre le chiffre de l'azote trouvé et de l'azote total trichloracétique.

L'azote protéique, multiplié par le coefficient 6,25 va nous donner les protéides des globules et du plasma.

Nous n'avons choisi le coefficient 6,25 que pour faciliter la comparaison entre nos chiffres et ceux des auteurs antérieurs. D'ailleurs, il est facile de ramener nos chiffres à une autre valeur donnée par les divers coefficients proposés.

Nous pensons qu'une valeur acceptable de la protéidémie n'est donnée que par la méthode du dosage de l'azote ou celle de la pesée ; la réfractométrie donnant souvent des chiffres aberrants.

SIGNIFICATION DES ABRÉVIATIONS

Gl. : Globules.

Pl. : Plasma.

Cl. : Chlore.

Pr. : Protéides.

R. A. : Réserve alcaline.

Pr. S. T. 0/00 : Protéides par litre sang total.

CHAPITRE VI

GENESE DE L'ACIDOSE D'ORIGINE RENALE

Dans le maintien de l'équilibre acido-basique des humeurs, le pH sanguin est d'une fixité remarquable. Pour garder ce pH à la valeur moyenne de 7,35 un mécanisme complexe intervient : quatre facteurs semblent prépondérants :

LE SANG agit par des corps qui interviennent comme substances tampons. Ce sont les protéides plasmatiques, l'hémoglobine, les phosphates et surtout les bicarbonates.

LA RESPIRATION élimine le CO^2 au niveau de l'épithélium pulmonaire.

L'INTESTIN, dont le rôle est mal connu, rejette des bases alcalino-terreuses MgO et CaO , alors que

le sodium et le potassium sont excrétés en grande partie par le rein.

LE REIN intervient par trois mécanismes principaux :

1° *Il utilise le système des tampons.*

Contrairement aux bicarbonates, les phosphates jouent dans l'urine un rôle important. C'est surtout sous forme de phosphate biacide et monosodique que le rein élimine l'acide phosphorique qui, dans le sang, existe à l'état de phosphate disodique et monoacide, d'où gain considérable de bases (HENDERSON).

F. RATHERY (33) montre que ce sont les proportions des phosphates monobasiques et des phosphates bibasiques qui conditionnent les variations du pH urinaire. A un pH inférieur à 5, l'acide phosphorique est exclusivement à l'état mono-métallique, mais, à mesure que ce pH augmente, c'est à l'état bimétallique que le rein élimine cet acide.

L'acidification du sang favorise la fixation des anions aux dépens de celle des cations sur les albumines rénales, d'où déficit de l'élimination des cations minéraux, avec exagération de l'élimination des anions minéraux.

2° *Il élimine les acides en nature.*

Le rein sépare les bases de leur radical acide, il rejette l'acide et retient les bases. Ainsi il économise les bases. Mais, pour de nombreuses causes, peu d'acides peuvent être éliminés en nature et l'urine hyperacide léserait le rein.

Il peut aussi éliminer à l'état libre de l'acide β -oxybutyrique, de l'acide acétylacétique, de l'acide urique. Il rejette également des acides aromatiques, des phénols, des substances chromogènes, dont la rétention

jouerait, pour BECHER, un rôle dans le mécanisme de l'urémie.

3° *Il secrète de l'ammoniaque.*

Ce sont les expériences entreprises en 1872 par SALKOWSKI et GOETHGENS, qui sont le point de départ du rôle de l'ammoniaque dans le maintien de l'équilibre acido-basique.

Le lapin et le chien éliminent différemment la taurine qu'on leur fait ingérer.

WALTER, en 1877, rapproche les deux faits. Sous l'intoxication acide, les herbivores subissent une déperdition des bases sanguines sous forme de bicarbonates ; c'est pourquoi le lapin élimine l'acide en utilisant le sodium et le potassium. Si le chien se comporte autrement, c'est que son organisme fabrique de l'ammoniaque, base susceptible de neutraliser l'acide, et ainsi il défend sa réserve alcaline.

Plus tard, WINTERBERGER, montre que le lapin aussi réagit par de l'hyperammoniurie, mais elle est de beaucoup plus faible.

Ces expériences montrent que l'ammoniaque permet à l'organisme d'économiser des bases, et joue un rôle capital dans le maintien de l'équilibre acido-basique.

Les travaux de NASH et BENEDICT, en 1921, puis ceux d'AMBARD et SCHMID, montrent que c'est au niveau du rein lui-même que l'ammoniaque se forme. PARNAS, HELLER, FONTÈS, etc..., établissent que le rein secrète la presque totalité de l'ammoniaque urinaire.

Aux dépens de quelles substances azotées le rein élabore-t-il l'ammoniaque ? Pour PARNAS et HELLER, H. BÉNARD et J. BESANÇON, l'urée ne paraît pas être la substance azotée labile qui se trouve dans le sang. FRÉDÉRICQ pense aux acides aminés.

Mais, dès 1925, DAUTREBANDE émet des doutes sur la formation prépondérante de l'ammoniaque par le rein. BLISS, en 1926, fait jouer un rôle au pancréas et à l'utérus gravide. Enfin, dans de récents travaux, POLONOWSKI, BIZARD et BOULANGER pensent que le pancréas fabriquerait autant et même plus d'ammoniaque que le rein.

Le rein perdrait donc un mode d'action très important dans la lutte contre l'acidose.

DAUTREBANDE admet que le rein, comme d'autres tissus, fasse de l'ammoniaque, mais il reste partisan de l'ancienne théorie faisant du foie le grand régulateur de l'ammoniémie.

Que faut-il penser ? La formation de l'ammoniaque par le rein reste-t-elle discutée ? En nous rapportant aux travaux récents de H. A. KREBS et K. HENSELEIT, nous répondons non.

Ces recherches de KREBS et ses élèves, conduites avec les techniques et les méthodes de la physiologie cellulaire sont exposées d'une façon parfaite par L. GENEVOIS (13).

D'après les travaux de KREBS, il apparaît que des divers tissus, le rein et le foie sont les plus capables de désaminer les monoptides. Mais le foie est un médiocre consommateur d'acides aminés, alors que le rein a un pouvoir de destruction vis-à-vis des acides aminés vraiment extraordinaire. Le rein désamine six fois plus que le foie.

Les expériences de KREBS, faites avec des tissus de rat, chien, chat et homme, montrent que l'ammonio-génèse est toujours plus importante dans le rein que dans le foie.

Le rein produit constamment un excès d'ammoniaque. Les acides en excès traversent le rein, et ils

s'y neutralisent automatiquement par NH_3 . KREBS invoque le principe d'économie : l'organisme garde les ions Na, difficiles à remplacer, et laisse échapper les ions NH_4^+ qu'il a en surabondance. GENEVOIS croit simplement que l'ion NH_4^+ est beaucoup plus diffusible que l'ion Na.

Dans les insuffisances rénales, il y a diminution considérable de l'ammoniaque urinaire, due à l'altération du tissu rénal. Les cellules du rein perdraient la plus grande partie de leur pouvoir de désamination. La désamination est due à un ferment soluble, la « *désamino-oxydase* » de KREBS, enfermé principalement dans les cellules rénales. L'acide aminé se transforme en acide α cétonique et ammoniaque.

Mais comme on le fait remarquer, si, par unité de masse l'intensité de désamination est six fois plus forte dans le rein, le foie, possédant une masse cinq à dix fois plus considérable, les quantités totales d'acides désaminés dans le foie et dans le rein sont du même ordre. Tout cela en admettant que les valeurs des intensités du travail physiologique soient les mêmes *in vitro* et *in vivo*.

D'ailleurs, voici la conclusion de KREBS : « La désamination des acides aminés se fait rapidement » dans le rein, avec une vitesse plus faible et pour » une part totale, sans doute du même ordre dans le » foie. Cette action est due à un ferment soluble, facile à séparer de la cellule rénale, que l'on doit » nommer désamino-oxydase. Le premier résultat » de la désamination est un acide α cétonique et » de l'ammoniaque. L'acide α cétonique est, ou rejeté dans l'urine, ou immédiatement retransformé » par la cellule rénale elle-même, sous l'action de sa » respiration. L'ammoniaque est l'origine de l'am-

» moniaque urinaire pour une part ; une part, normalement plus considérable est transformée dans le foie. »

Il nous a semblé important d'insister sur ces travaux tout à fait récents, rapportés, en France, en avril 1933, par GENEVOIS. Ces travaux démontrent bien l'existence de la fonction ammonio-productrice du rein, niée assez récemment par certains auteurs.

Après avoir étudié le rôle du rein, voyons comment peut être provoquée l'acidose d'origine rénale. Pour JEANBRAU et CRISTOL, on peut observer :

1° Acidose par surcharge dans le sang et dans les humeurs de valences acides. C'est l'acidose par *acidémie*.

Ces valences peuvent d'ailleurs être minérales (acides phosphorique et sulfurique) — organiques (acides β -oxybutyrique, lactique) ou même volatiles (acide carbonique).

2° Les acidoses peuvent être dues à un appauvrissement de l'organisme en bases fixes, c'est-à-dire par *alcalipénie*.

3° On peut enfin avoir les acidoses *mixtes*, par acidémie et alcalipénie. Cette variété, qui n'est que le dernier stade des deux autres, est celle que l'on rencontre le plus souvent en clinique.

CONDITIONS QUI DETERMINENT L'APPARITION DE L'ACIDOSE D'ORIGINE RENALE

Nous avons vu que le rein intervient dans le maintien de l'équilibre acido-basique de trois façons : utilisation des phosphates comme tampons et surtout par l'excrétion des acides et la sécrétion d'ammoniaque.

Le rôle des phosphates est perturbé. Les phosphates totaux dans l'urine sont toujours diminués. Un double mécanisme peut expliquer cet abaissement.

a) impuissance des reins à éliminer les phosphates, d'où hyperphosphatémie (M. P. WEIL et GUILLAUMIN) ;

b) appauvrissement de l'organisme en phosphates ; à cause de l'hypoammoniurie les phosphates sont utilisés de plus en plus pour l'excrétion des acides, jusqu'à ce que la réserve de l'organisme s'épuise.

Les phosphates inorganiques du sang arrivent à doubler leur chiffre normal (14 milligrammes). M. P. WEIL et GUILLAUMIN, JEANBRAU et CRISTOL, notent l'augmentation du phosphore total.

Le rein, normalement, excrète certains acides en nature et élimine les acides minéraux saturés par les bases. Ce mécanisme est troublé dans les néphrites. Aussi, durant de nombreuses années, on admit comme unique cause de l'acidose, l'imperméabilité du rein aux ions acides.

NASH et BENEDICT furent les premiers à admettre deux mécanismes possibles : la rétention acide et la non formation d'ammoniaque. Mais, ce sont les recherches de JEANBRAU, CRISTOL et BONNET (25), qui prouvent, dès 1925, que deux conditions sont nécessaires pour que s'installe l'acidose d'origine rénale : ce sont, d'une part, *les troubles de la fonction ammonio-productrice du rein*, et, d'autre part, *l'imperméabilité rénale aux ions acides*. Les urines des néphritiques, pauvres en ammoniaque et très peu acides, montrent déjà l'existence de ces troubles. Les épreuves de *l'ammoniurie provoquée* et de *l'acidurie provoquée*, de ces mêmes auteurs, permettent de mettre ces faits en évidence d'une manière nette et précise.

En utilisant l'épreuve de l'ingestion acide provoquée, ces auteurs ont pu dissocier les facteurs principaux de l'acidose d'origine rénale. A. BONNET expose le principe de la méthode dans sa thèse.

L'ingestion d'acide phosphorique provoque :

1° *Chez les sujets normaux*, une polyurie, avec augmentation de la concentration et du débit des ions ammonium et hydrogène.

2° *Chez les néphritiques à réserve alcaline basse*, pas d'augmentation de la concentration et du débit des ions ammonium et hydrogène

3° *Chez les néphritiques avec réserve alcaline normale*, il y a accroissement de l'excrétion urinaire et des ions hydrogène, mais pas d'hyperammoniurie. Ces sujets commencent à réaliser une acidose, dont le seul trouble est la déficience de la fonction ammonio-productrice. L'imperfection de cette fonction est donc un véritable *symptôme d'alarme* de l'acidose rénale. L'affection, suivant son cours, l'imperméabilité rénale s'étend aux constituants azotés non protéiques du sérum et aux ions acides.

Ces troubles de la sécrétion rénale vont avoir des répercussions immédiates. Dans le premier stade, il se produit une déperdition exagérée de bases fixes (surtout de sodium) par hypoformation d'ammoniaque. Cette augmentation des bases urinaires continuera tant que le rein sera perméable. Mais, dès que sa perméabilité aux ions acides sera réduite, il se fera dans ce deuxième stade, une accumulation dans le sang, des ions sulfuriques, phosphoriques et chlorhydriques, sous forme de sels de sodium et potassium, aux dépens du bicarbonate de sodium que ces acides ont décomposé,

Cette conception schématique, concorde parfaitement avec les connaissances actuelles, et notamment avec les données analytiques de LAUDAT et les théories de L. BLUM.

Si l'on accepte les idées de ce dernier auteur, sur le rôle du chlore et du sodium dans les phénomènes d'hydratation, on doit observer, dans ces deux périodes, des aspects différents du sang.

La première sera caractérisée par une rétention chlorée sèche, avec augmentation du taux du chlore plasmatique (chiffre normal 3 gr. 60) et diminution du taux de sodium (chiffre normal 3 gr. 40).

Cas	Cl	Na	R. A.	Urée
I	4,20	3,05	51	0,52
II	3,88	3,10	54	0,28
III	3,75	3,20	56	0,36
IV	4,00	2,90	56	0,48
V	3,96	3,10	61	0,45

(Chiffres cités par L. Blum et Van Caulaert. Rôle du sel dans les néphrites, p. 67).

Dans la seconde, il y a rétention chloruro-sodée hydratante, avec abaissement du chlore du sérum. Or, c'est précisément ce qu'indiquent les valeurs de la chlorémie trouvées par LAUDAT (29), CRISTOL, PUECH et MONNIER (11).

Le plus souvent, à une azotémie encore faible correspond un taux de chlore très élevé, alors que l'hypochlorémie n'apparaît que lorsque l'urée sanguine augmente dans des proportions notables. Les azotémies supérieures à quatre grammes, s'accompagnent presque toujours, d'après LAUDAT, d'hypochlorémie. AMEDO signale, dans sa thèse (Marseille, 1932), le même phénomène.

Il est logique de comparer, dans ce cas, l'état du

SCHEMA DE LA PATHOGENIE DE L'ACIDOSE D'ORIGINE RENALE

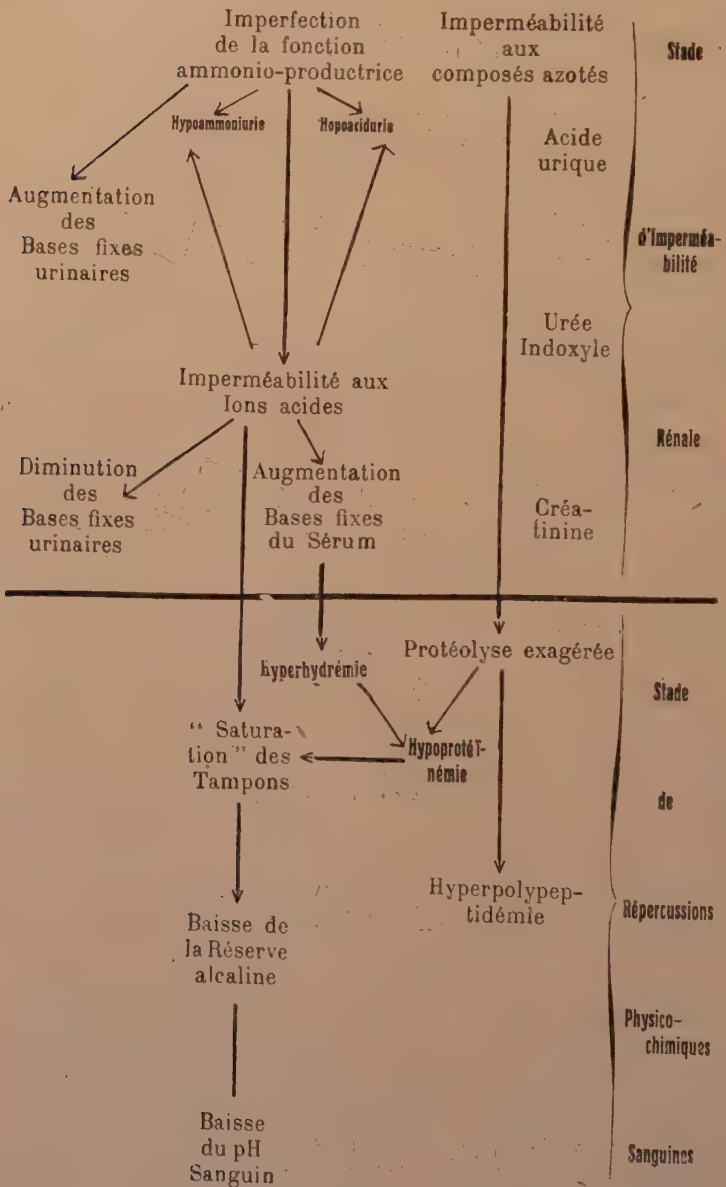


Schéma aimablement communiqué par M. le Prof P. Cristol
(Voir Bibliographie, N° 21)

chlore sanguin à celui de l'azotémie. En effet, alors que le degré de l'urée n'est encore dans ce cas fonction que de la seule imperméabilité rénale, le chlore suit les mêmes lois, de même que les acides phosphorique et sulfurique, par suite de l'imperméabilité rénale aux ions acides. A ce stade, l'acidose peut n'avoir aucune répercussion sur la réserve alcaline, et pourtant cette acidose peut déjà être décelée par les épreuves d'ammoniurie et d'acidurie provoquées, ou celle du bicarbonate de soude. La déficience des autres mécanismes régulateurs de la concentration en ions hydrogène du sang, est nécessaire pour que la réserve alcaline baisse. Le plus important, après les phosphates, ce sont les protéides sanguins. Comme on le voit, l'imperméabilité rénale amène des troubles primitifs sur la répartition des ions minéraux, secondairement, elle aboutit à la baisse de la réserve alcaline, à l'acidose, qui provoquera un bouleversement profond des métabolismes de toutes les substances organiques. Ces viciations des métabolismes endogènes, ont fait l'objet d'un important mémoire de la part de JEANBRAU et CRISTOL en 1933 (24): Ces auteurs coordonnent les travaux antérieurs, et ajoutent leurs recherches sur les troubles des métabolismes endogènes qui sont, comme l'ont montré de nombreux travaux, la conséquence de l'imperméabilité rénale. Il y a :

1° Troubles sur le métabolisme des glucides.

Dans le sang des néphritiques, la courbe d'hyperglycémie provoquée est identique à celle obtenue dans le cas de diabète léger. Malgré cette hyperglycémie, il n'existe que rarement de la glycosurie. Pour certains auteurs américains (LINDER, HILLER et VAN SLYKE), ce serait dû à un léger retard du processus

par lequel le glucose est retiré du sang dans les tissus, et mis en réserve sous forme de glycogène.

Une autre hypothèse, qui mérite d'être retenue, puisque le métabolisme des lipides est troublé, est celle de JEANBRAU et CRISTOL, qui pensent que l'hyperglycémie des néphrites est un signe du métabolisme glucido-lipidique déficient. L'organisme néphritique ne peut pas transformer les glucides en acides gras et faire ainsi la synthèse des graisses.

De plus, on constate, d'après les travaux de GUEST (1932), et de ceux encore inédits de CRISTOL et ses élèves, que l'auto-glycolyse est plus rapide chez les néphritiques que chez les sujets normaux. Il semble donc, que le métabolisme propre du glucose dans les tissus est accéléré, comme paraît le montrer l'augmentation de l'acide lactique « actuel » du sang.

Enfin, RATHERY, indique une hyperprotéido-glycémie chez les brightiques. D'où proviennent ces troubles, du métabolisme des glucides ou de celui des protéides ? Pour JEANBRAU, CRISTOL et RATHERY, l'hyperprotéido-glycémie n'est qu'un test de plus de la disrégulation du métabolisme protéidique.

2° Troubles sur le métabolisme des lipides.

En 1901, A. JOUSSET montre que la lactescence du sérum chez un néphritique, a pour cause l'augmentation de la lipémie. Cette hyperlipémie est plutôt due à une mobilisation exagérée des lipides tissulaires, qu'à une difficulté des tissus à accumuler les graisses. En effet, on ne réduit pas l'hyperlipémie brightique par un régime pauvre en graisse. D'autre part, cette hyperlipémie peut être, comme le font remarquer JEANBRAU et CRISTOL, la signature du trouble du métabolisme des glucides ou des protéides. L'abaissement dans le sang des urémiques, du phos-

phore lipidique et de la lécithine, qui sont nécessaires pour le catabolisme des acides gras, indique la possibilité d'un métabolisme lipidique faussé par la carence des phospholipides.

Quant au cholestérol, il peut atteindre, d'après CHAUFFARD, GUY LAROCHE et GRIGAUT (6), des chiffres très élevés et il diminue à mesure que progresse l'azotémie. L'augmentation du cholestérol, plus considérable souvent que celle des acides gras, va favoriser l'hydrémie par l'augmentation du coefficient lipémique.

3° *Troubles sur les métabolismes des protéides.*

Ces troubles interviennent dans certains cas, dans l'augmentation des composés azotés non protéiques.

On connaît l'hyperazotémie d'origine endogène, on sait que l'hyperuricémie provient parfois des acides nucléiques ou des nucléotides circulants.

L'hypercréatininémie pourrait être, d'après JEANBRAU et CRISTOL, non seulement le témoin de l'imperméabilité rénale mais aussi le témoin d'une protéolyse exagérée. Hypothèse logique qui expliquerait l'apparition tardive de l'hypercréatininémie et sa concordance avec l'apparition de l'hyperpolypeptidémie.

Quant aux protéides, ils baissent dans l'acidose d'origine rénale. Cette diminution va augmenter la déficience des systèmes tampons du sang.

Le facteur le plus important après les phosphates, pour maintenir la réserve alcaline, est le taux des protéides. Au fur et à mesure que ces protéides vont baisser, on assistera à une chute progressive de la réserve alcaline.

C'est ce que nous essaierons de montrer dans un chapitre particulier.

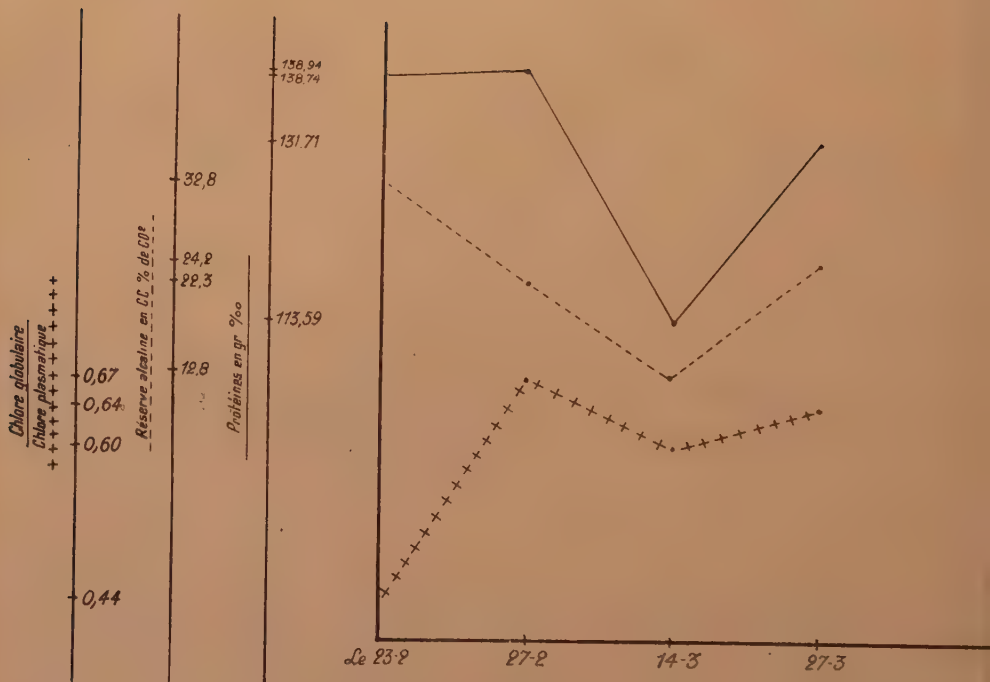
CHAPITRE VII

RELATION ENTRE LA RESERVE ALCALINE ET LA CHLOREMIE

AMBARD et SCHMID (1), en 1928, ont cherché à expliquer la genèse de l'acidose par une imprégnation des tissus par le chlore. D'après AMBARD, la baisse de la réserve alcaline découlerait de ce que le tissu nerveux, excité par une surcharge de chlore, produirait une hyperventilation pulmonaire; hyperventilation qui serait la cause réelle de la baisse de la réserve alcaline.

Pour AMBARD, le phénomène important serait la surcharge chlorée des tissus, alors que la diminution du bicarbonate sanguin n'en serait qu'une suite éloignée. Pour étudier cette rétention chlorée tissulaire, il admet que les globules rouges du sang se comportent exactement comme les autres tissus, et que, par conséquent, chaque fois que l'acidose tendra à

N° 22 RIG.



Le 23/2, la baisse de la réserve alcaline est due à la baisse des protéides. En effet, le rapport $\frac{\text{Cl Gl}}{\text{Cl Pl}} = 0,44$. Le 27/2, la réserve alcaline diminue encore de 32,8 cc. de CO₂ % elle arrive à 24,2. Pourtant les protéides ne varient pas. Mais le rapport $\frac{\text{Cl Gl}}{\text{Cl Pl}}$ s'élève à 0,67 et explique cette chute de la réserve alcaline.

Le 14/3, les protéides diminuent (113,59), la réserve alcaline aussi baisse.

Le 27/3, les protéides augmentent (131,71), la réserve alcaline s'élève.

s'installer chez un malade, le taux du chlore globulaire tendra à s'élever par rapport au taux du chlore plasmatique. C'est ainsi qu'AMBARD, a été amené à

prendre comme test de l'acidose le rapport $\frac{\text{Cl Gl}}{\text{Cl Pl}}$,

rapport qui serait influencé bien avant que le taux des bicarbonates sanguins ne soit modifié.

Actuellement AMBARD semble se montrer moins rigoriste. Il conclut, dans sa *Physiologie du rein* :
« Avec SCHMID, nous avons utilisé ce test du rapport

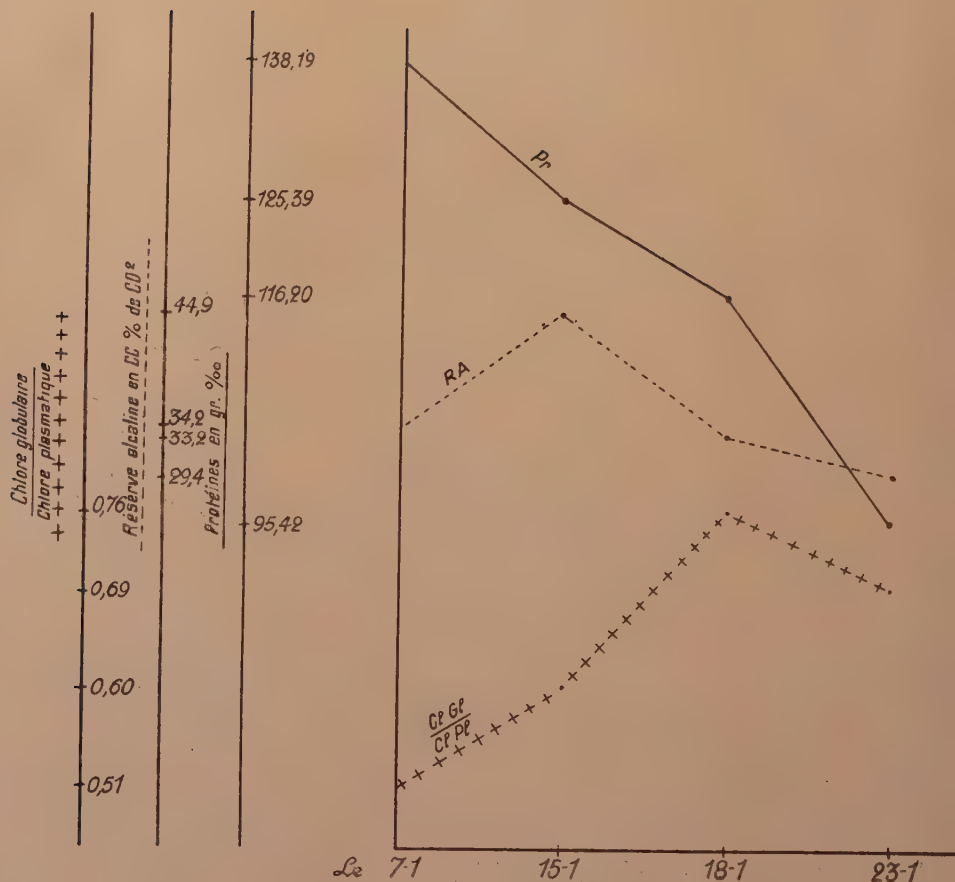
» $\frac{\text{Cl Gl}}{\text{Cl Pl}}$ pour voir si les chutes de la réserve alcaline, observées chez les urémiques, donnaient lieu à de l'acidose. Présentement, nous devons reconnaître que notre test ne permet pas de conclusions définitives. On peut constater des chlorémies normales avec abaissement de la réserve alcaline. C'est donc qu'en dehors du facteur chlorémie, il existe dans l'urémie un autre facteur susceptible de modifier la réserve alcaline, et dont l'effet est d'abaisser la réserve. »

Si, au premier abord, cette théorie semble séduisante, on s'aperçoit, dès que l'on commence à la discuter, qu'elle présente de nombreuses lacunes. La formation de chlorhydrate d'albumine dans l'organisme, a été critiquée par la majorité des auteurs.

DAUTREBANDE a montré que ces chlorhydrates d'albumine ne peuvent se former : « que si tous les protéïdes sont auparavant épuisés par l'acide, ce qui n'est pas possible *in Vivo* ».

De même, s'il est exact que, *in Vitro*, l'acidose provoque une surcharge des globules en chlore, HAMBURGER, DAUTREBANDE et DAVIES, H. BÉNARD, J. LE-

N° 20 CAZ.



Le 7/1 la baisse de la réserve alcaline (34,2) est expliquée par la diminution des protéides (138,19). En effet, le rapport, $\frac{Cl\ Gl}{Cl\ Pl}$ est normal (0,51).

Le 15/1, la réserve alcaline s'élève nettement (44,9) quoique les protéides s'abaissent.

Mais c'est une élévation passagère, les protéides diminuant toujours, la réserve alcaline retombe le 18/1 à 33,2.

Le 23/1, les protéides baissent encore (95,42), la réserve alcaline suit la même variation et s'abaisse.

NORMAND et F. P. MERKLEN, RATHERY et RUDOLF, LAUDAT, ont montré qu'on ne pouvait prendre comme test certain de l'acidose le rapport $\frac{\text{Cl Gl}}{\text{Cl Pi}}$,

car l'étude de ce rapport, non seulement ne permet pas de juger de l'importance d'une acidose, mais encore ne suffit pas pour affirmer l'existence de celle-ci.

De plus, BÉNARD H. et ses collaborateurs ont dosé le chlore dans les globules et dans le bulbe d'un même sujet. Ils ont prouvé qu'il n'existe aucun parallélisme entre le taux du chlore trouvé dans ces tissus. RATHERY et ses collaborateurs ont dosé simultanément, chez 50 néphritiques, le chlore sanguin et la réserve alcaline. Ils ont conclu, que toutes les combinaisons sont possibles, entre le taux de la réserve alcaline et le rapport $\frac{\text{Cl Gl}}{\text{Cl Pi}}$.

L. BALLIF et I. GHERSCOVICI (3), ont fait une série d'expériences, dans lesquelles ils ont produit une imperméabilité rénale chez le chien, par ligature des uretères, ou par intoxication, et ont trouvé les résultats suivants :

	R. A.	Cl Gl	Cl Pi	$\frac{\text{Cl Gl}}{\text{Cl Pi}}$
Ligature des uretères	46,5	2,70	4,12	0,65
Intoxication par le Cl ² Hg	34,7	1,91	3,48	0,54
Intoxication par nitrate d'urane	30	1,39	3,42	0,40

Ils ont aussi porté leurs recherches sur douze cas de néphrite azotémique. Les résultats moyens don-

TABLEAU I

CHLOREMIE ET

N°	Nom	R. A	Cl Gl	Cl Pl	Cl Gl
					Cl Pl
1	Lam.	77,8	2,43	4,53	0,53
2	Boul.	57,9	2,47	3,61	0,68
3	Bes.	49,7	2,39	3,83	0,62
4	Vid.	48,5	2,47	3,82	0,64
5	Har.	44,3	2,97	4,18	0,57
6	Larin.	42,6	2,62	3,82	0,68
7	Ich.	37,1	2,12	3,39	0,62
8	Chif.	36,2	2,48	3,97	0,62
9	Pouje	33,4	2,55	3,61	0,70
10	Dros	30,9	2,55	4,18	0,61
11	Eliab	24,6	1,90	3,82	0,50
12	Dard.	20,7	1,63	3,30	0,49
13	Soul.	14,5	2,40	3,68	0,65
14	Rouv.	12,6	1,90	4,18	0,45
15	Salg.	10,7	2,83	3,89	0,71
16	Mart.	6	3,96	4,67	0,84
17	Ram.				
	9-2-29	41	1,69	3,61	0,47
	11-2-29	50,7	1,50	3,39	0,44
18	Bos				
	15-11-28	56,5	1,67	3,61	0,52
	4-12-28	22,6	1,24	3,26	0,38

RESERVE ALCALINE

N°	Nom	R. A	Cl Gl	Cl Pl	$\frac{\text{Cl Gl}}{\text{Cl Pl}}$
19	Saur.				
	25-11-28	24,1	1,74	3,95	0,44
	8-12-28	28,6	2,18	4,60	0,47
	20-12-28	29,4	2,12	4,10	0,51
	9- 1-29	33,2	2,76	4,46	0,61
	24- 1-29	30,3	2,61	4,46	0,58
	5 -2-29	30,3	1,98	3,82	0,51
	5- 6-29	6	2,62	4,64	0,56
20	Caz.				
	7-1-29	34,2	2,28	4,39	0,51
	15-1-29	44,9	2,40	3,96	0,60
	18-1-29	33,2	2,99	3,89	0,76
	23-1-29	29,4	2,44	3,61	0,69
21	Bert.				
	6-2-33	29	2,40	3,75	0,64
	13-2-33	28,1	2,16	4,11	0,52
	20-2-33	24,2	1,84	3,82	0,48
	27-2-33	17,6	3,11	4,40	0,70
	14-3-33	19,7	2,54	3,82	0,66
	21-3-33	14,5	2,34	3,88	0,60
22	Rig.				
	23-2-33	32,8	1,84	4,18	0,44
	27-2-33	22,3	2,69	3,96	0,67
	14-3-33	12,8	2,26	3,75	0,60
	27-3-33	24,2	2,83	4,40	0,64

nent une réserve alcaline de 47,1 pour 100, avec 1 gr. 84 pour 1.000 de chlore globulaire et 3 gr. 55 pour 1.000 de chlore plasmatique, ce qui fait un rapport $\frac{\text{Cl Gl}}{\text{Cl Pl}}$ de 0,51.

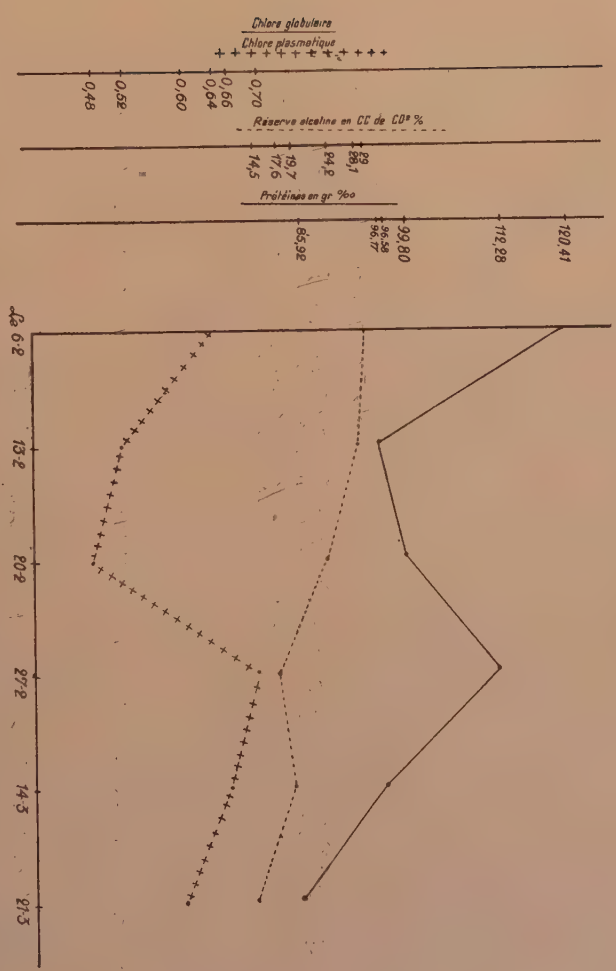
De tous ces résultats, ils concluent : « La valeur du rapport $\frac{\text{Cl Gl}}{\text{Cl Pl}}$ ne peut servir ni comme indice d'acidose, ni comme point d'appui pour la théorie d'AMBARD et SCHMID, au sujet du processus chimique d'acidose. »

Enfin, nous avons dosé systématiquement chez tous les néphritiques que nous avons rencontré, le chlore globulaire et le chlore plasmatique. Nos constatations sont analogues à celles de la majorité des auteurs. Comme RATHERY, nous notons que toutes les combinaisons sont possibles.

Si souvent un chlore plasmatique élevé coexiste avec une réserve alcaline basse, il est loin d'en être toujours ainsi. LAM n° 1 a 4 gr. 53 pour 1.000 de chlore plasmatique et la réserve alcaline est de 77,8 %.

Les observations n° 7, 9, 12, 13, montrent des malades à réserve alcaline basse, chez qui le chlore plasmatique est diminué ou très voisin de sa valeur normale. De même, il n'existe qu'un parallélisme grossier entre l'élévation du rapport $\frac{\text{Cl Gl}}{\text{Cl Pl}}$ et l'abaissement de la réserve alcaline.

Chez un malade suivi, on peut observer une chute de la réserve alcaline, sans pouvoir l'expliquer par les variations du taux du chlore plasmatique ou globulaire. Un exemple très net nous est donné par Bos



Du 6/2 au 20/2, la réserve alcaline baisse. De 29 cc. de CO₂ %, elle tombe à 24,2 cc. de CO₂ %. Les protéides aussi diminuent. De 120,41 gr., ils baissent à 99,8 gr. par litre de sang total. Cet abaissement de la réserve alcaline est dû à l'abaissement des protéides, puisque le rapport $\frac{\text{Cl Gl}}{\text{Cl Pl}}$ au lieu de s'élever diminue et de 0,64 atteint la valeur de 0,48.

Le 27/2, les protéides augmentent (112,28) ; la réserve alcaline continue à baisser (17,6). Cette diminution de la réserve alcaline est due à la forte élévation du rapport $\frac{\text{Cl Gl}}{\text{Cl Pl}}$, qui atteint 0,70.

n° 18, la réserve alcaline tombe à 22,6 % et pourtant le chlore plasmatique, comme le rapport $\frac{\text{Cl Gl}}{\text{Cl Pl}}$ diminuent.

Si on étudie les cas 19, 20, 21 et 22, on constate des chlorémies normales ou diminuées, avec abaissement de la réserve alcaline. Les courbes, tracées pour ces malades, montrent très nettement que le rapport $\frac{\text{Cl Gl}}{\text{Cl Pl}}$ ne suit pas les variations de la réserve alcaline.

Nous pensons donc que, si réserve alcaline et chlore plasmatique ou globulaire suivent souvent une courbe inverse, il est loin d'en être toujours ainsi. Nous concluons, comme l'ont fait la plupart des auteurs, que l'élévation du rapport $\frac{\text{Cl Gl}}{\text{Cl Pl}}$ ne peut être considérée comme un critérium certain d'intoxication acide.

AMBAR, d'ailleurs, reconnaît que son test ne permet pas des conclusions définitives. Il pense qu'en dehors de la chlorémie, il existe un autre facteur susceptible de modifier la réserve alcaline. Cet autre facteur, qui, à notre avis, est de beaucoup plus important que le chlore sanguin, est représenté par les protéides sériques et globulaires.

Ce sont d'abord les protéides qui interviennent pour modifier la réserve alcaline. La diminution des protéides sanguins a pour effet d'abaisser cette réserve, et ce n'est que secondairement que le rapport $\frac{\text{Cl Gl}}{\text{Cl Pl}}$ intervient dans cet abaissement,

CHAPITRE VIII

RELATION ENTRE LA RESERVE ALCALINE ET LES PROTEIDES SANGUINS

Par leur pouvoir tampon, les protéïdes interviennent dans une large mesure pour régulariser la concentration en ions hydrogène du sang.

Si nous comparons la valeur de la réserve alcaline avec la protéïdémie (sang total), nous constatons, comme le montre le tableau II, qu'en général, quand la réserve alcaline est élevée les protéïdes, de même, sont très élevés, mais, à mesure que la réserve alcaline baisse, les protéïdes diminuent.

Examinons ces résultats : Les observations 1 et 2 sont celles de deux grands urémiques, Lam. a une azotémie de 1 gr. 23 pour 1.000 et Boul. de 1 gr. 40 pour 1.000. La réserve alcaline de ces deux malades est au-dessus de 55 vol. de CO_2 pour 100. Pourtant

TABLEAU II

RESERVE ALCALINE

N°	Nom	R. A	Pr. Pl.	Pr. Gl.	Pr. S. T. 0/00
1	Lam.	77,8	27,94	131,44	159,38
2	Boul.	57,9	45,27	114,02	159,29
3	Bes.	49,7	45,06	103,54	148,60
4	Vid.	48,5	40,02	136,80	176,82
5	Har.	44,3	45,54	103,73	149,27
6	Larin.	42,6	46,20	128,84	175,04
7	Ich.	37,1	37	182,71	219,71
8	Chif.	36,2	51,33	87,33	139,07
9	Pouj.	33,4	57,03	89,01	146,04
10	Dros.	30,9	35,83	117,60	153,43
11	Eliab.	24,6	53,54	70,05	123,59
12	Dard.	20,7	46,09	31,58	77,67
13	Soul.	14,5	48,36	64,64	113
14	Rouv.	12,6	44,87	58,25	103,12
15	Salg.	10,7	59,04	51	110,04
16	Mart.	6	32,06	14,77	46,83
17	Ram.				
	9-2-29	41	47,44	58,92	106,36
	11-2-29	50,7	40,69	59,12	99,81
18	Bos				
	15-11-28	56,5	56,23	115,88	172,11
	4-12-28	22,6	36,96	102,04	139

ET PROTEIDES

N°	Nom	R. A	Pr. Pl.	Pr. Gl.	Pr. S. T. 0/00
19	Saur.				
	25-11-28	24,1	42,99	86,01	129
	8-12-28	28,6	50	90,72	140,72
	20-12-28	29,4	50,40	115,62	166,02
	9- 1-29	33,2	45,74	110,48	156,22
	24- 1-29	30,3	52,39	98	150,39
	5- 2-29	30,3	50,99	119,74	170,73
	5- 6-29	6	57,27	58,06	115,33
20	Caz.				
	7-1-29	34,2	49,82	88,37	138,19
	15-1-29	44,9	65,40	59,99	125,39
	18-1-29	33,2	51,60	64,60	116,20
	23-1-29	29,4	44,25	51,17	95,42
21	Bert.				
	6-2-33	29	61,33	59,08	120,41
	13-2-33	28,1	62,28	33,89	96,17
	20-2-33	24,2	73,26	26,54	99,80
	27-2-33	17,6	57,97	54,31	112,28
	14-3-33	19,7	53,84	42,74	96,58
	21-3-33	14,5	48,04	37,88	85,92
22	Rig.				
	23-2-33	32,8	40,84	97,90	138,74
	27-2-33	22,3	13,75	123,19	138,94
	14-3-33	12,8	38,50	75,09	113,59
	27-3-33	24,2	40,22	91,49	131,71

celle de Boul. devrait être basse, d'après la théorie d'Ambard, car son rapport $\frac{\text{Cl Gl}}{\text{Cl Pl}}$ est de 0,68.

Une autre explication est nécessaire, elle nous est donnée par l'étude des protéides sanguins. Le taux élevé de ces protéides (159 gr. par litre de sang total) montre que les tampons n'ayant pas été complètement saturés, la réserve alcaline n'a pas été touchée.

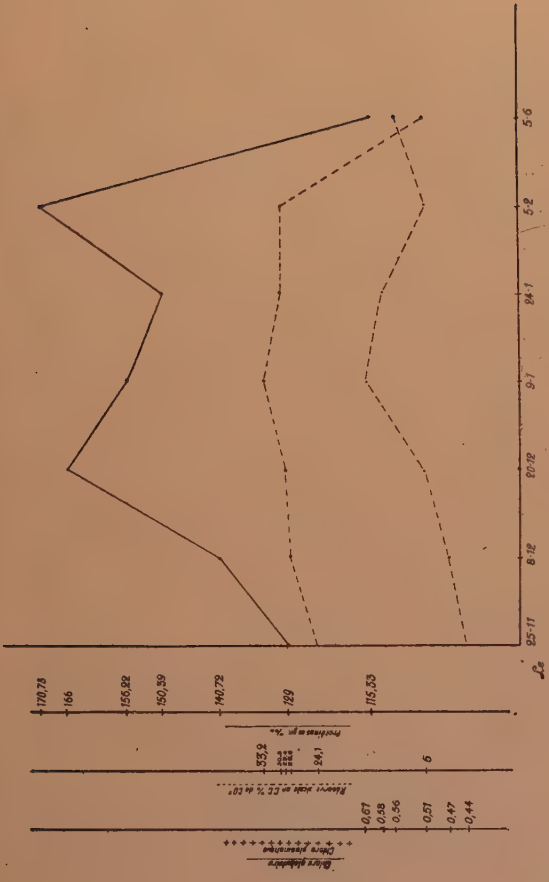
Les cas 11, 12, 14 et 17 nous font constater une chute énorme de la réserve alcaline. Le rapport $\frac{\text{Cl Gl}}{\text{Cl Pl}}$ de ces graves urémiques est, dans un cas normal, et dans les trois autres, au-dessous de 0,50. Par contre on observe chez tous ces malades, une diminution considérable des protéides sanguins, qui affaiblit très fortement leur pouvoir tampon.

Les observations 4, 6, 7 et 10 montrent une réserve alcaline basse, pourtant le taux des protéides est normal ou subnormal. Cette diminution des bicarbonates est due à une surcharge en chlore.

En effet, le rapport $\frac{\text{Cl Gl}}{\text{Cl Pl}}$ est au-dessus de 0,60.

Si l'on suit par des analyses successives un brighitique, on se rend mieux compte du pouvoir tampon des protéides.

Chez l'urémique n° 18, une première analyse indique une azotémie de 0,90 gr. pour 1.000, une réserve alcaline de 56,5 vol. de CO² pour 100 et une protéidémie de 172 gr. pour 1.000. Deux jours avant sa mort, la réserve alcaline est de 22,6 vol. de CO² pour 100, l'azotémie de 1,65 pour 1.000 et la protéidémie de 139 gr. pour 1.000. Dans ce cas, la chute de la réserve alcaline n'est pas due à la sur-



Le 25/11 la réserve alcaline est basse, 24,1 cc. de CO₂ %. Le rapport $\frac{\text{Cl}}{\text{Cl}} \frac{\text{Gl}}{\text{Pl}}$ ayant une valeur de 0,44, cette chute de la réserve alcaline ne s'explique que par la forte diminution des protéïdes (129 gr.).

Puis les protéïdes augmentent et on voit la réserve alcaline suivre le même sens de variation et s'élever.
Le 9/1, les protéïdes diminuent (156, 22), pourtant la réserve alcaline s'élève (de 29,4 à 33,2). Cette augmentation de la réserve alcaline est passagère, les protéïdes continuant à diminuer (150,39), la réserve alcaline s'abaisse (30,3).

Le, 5/2 les protéïdes subissent une brusque et forte élévation (170,73), pourtant la réserve alcaline ne varie pas. Le rapport $\frac{\text{Cl}}{\text{Cl}} \frac{\text{Gl}}{\text{Pl}}$ ne signifie rien, puisqu'il est normal (0,51).

Le lendemain, 5/6, jour de mort du sujet, les protéïdes tombent brusquement à 115,33 gr., la réserve alcaline subit aussi un abaissement considérable (6 cc. de CO₂ %). Le rapport $\frac{\text{Cl}}{\text{Cl}} \frac{\text{Gl}}{\text{Pl}} = 0,56$ ne peut être rendu responsable de cette chute de la R. A.

charge des centres nerveux en chlore, puisqu'à la première analyse le chlore plasmatique était normal avec 3 gr. 61 pour 1.000 et un rapport $\frac{\text{Cl Gl}}{\text{Cl Pl}}$ normal (0,52), et que, lors de la seconde analyse, le chlore du plasma est descendu à 3,26 pour 1.000 et le rapport à 0,38. Seul l'abaissement considérable des protéides explique cette baisse de la réserve alcaline.

Les malades 19, 20, 21 et 22, qui furent suivis jusqu'à leur mort, montrent que la réserve alcaline suit les variations des protéides sanguins. Si la protéidémie augmente, la réserve alcaline s'élève, par contre, si les protéides diminuent, on assistera à la chute de cette réserve alcaline.

Parfois les deux courbes ne varient pas dans le même sens, dans ce cas l'explication est donnée par le rapport $\frac{\text{Cl Gl}}{\text{Cl Pl}}$. Ainsi, le taux des protéides peut ne pas varier et pourtant la réserve alcaline baisse. Cette diminution est due à l'augmentation du rapport $\frac{\text{Cl Gl}}{\text{Cl Pl}}$.

Les courbes que nous avons tracées pour ces cas suivis, indiquent, mieux que tout commentaire, la relation étroite qui existe entre la protéidémie et la réserve alcaline.

Cette diminution porte à la fois sur les protéides sériques et les protéides globulaires. L'examen du tableau II montre que les protéides du sérum ne subissent pas une très forte diminution. Les protéides globulaires sont de beaucoup les plus touchés, par suite de l'anémie bien connue des néphritiques. On sait, d'autre part, que le pouvoir tampon de l'hémo-

globine est environ trois fois plus élevé que celui des protéides du sérum. L'abaissement des protéides sériques atteint, en général, 35 à 50 gr. pour 1.000, alors que les protéides globulaires subissent une diminution beaucoup plus importante.

Cette diminution considérable des protéides sanguins affaiblit très fortement leur pouvoir tampon, en leur enlevant un grand nombre de radicaux susceptibles de fixer et de neutraliser les ions basiques ou acides. La preuve en est que, dans l'acidose avec hypoprotéidémie, il y a une augmentation considérable du chlore et du calcium ultra-filtrables. Il se peut, en outre, comme le dit J. WEILL (36), qu'il y ait encore des modifications physico-chimiques et chimiques de la constitution des protéides, les rendant moins aptes à remplir leur rôle de tampons.

Après la défaillance du mécanisme régulateur représenté par les protéides sanguins, il ne reste plus qu'une dernière ligne de défense : la réserve alcaline.

Par suite de l'effondrement de tous les autres tampons, il va se produire une décomposition graduelle du bicarbonate et on assistera à la chute progressive de cette réserve alcaline.

Puis, dans les derniers stades de l'urémie, alors que la réserve alcaline est souvent inexistante, le pH sanguin diminue, et l'acidose devient décompensée, par suite de la saturation de tous les tampons et des troubles terminaux de la fonction respiratoire.

CHAPTRE IX

PROTEIDOLYSE

La diminution des protéides sanguins, nous a montré l'effondrement de la réserve alcaline, qui est la dernière ligne de défense de l'organisme. Par quel mécanisme peut se produire cet abaissement considérable des protéides sériques et surtout globulaires ?

Tout d'abord *l'hydrémie* peut jouer un rôle.

Nous avons vu que, si on admet les idées de L. BLUM sur le rôle du sodium et du chlore dans les phénomènes d'hydratation, on observe dans les deux périodes de l'acidose des aspects différents du sang. La première sera une rétention chlorée sèche et la seconde chloruro-sodée hydratante.

De cette rétention chloruro-sodée hydratante, il résulte une hydrémie causée par la rétention considérable de bases fixes (surtout sodium). En effet, l'analyse des urines de pareils malades montre une forte rétention de sodium.

L'examen du plasma indique :

- a) que le taux du chlore est inférieur à la normale ;
- b) que le sodium est le plus souvent augmenté ;
- c) que l'eau atteint le chiffre de 940 à 962 gr. au lieu de 920 gr. par litre de sérum.

Voici trois cas cités par L. BLUM et VAN CAULAERT :

Cas	Cl	Na	H ² O	R. A.	Réfracto
I	3	3,60	962	58	35
II	3,38	3,10	955	53	39
III	3,42	3,58	950	55	41

(Rôle du sel dans les néphrites, p. 30)

Le sodium est nettement trop élevé dans deux cas. Chez tous ces malades le sang est fortement dilué.

Outre la rétention des bases fixes, l'*hypercholestérolémie* est un autre facteur possible de l'hydrémie.

On connaît l'hydrophilie du cholestérol. A. MAYER et G. SCHAEFFER ont démontré qu'un tissu est capable de fixer d'autant plus d'eau que son coefficient lipocylique $\frac{\text{cholestérol}}{\text{acides gras totaux}}$ est plus élevé. Or,

CHAUFFARD, LAROCHE et GRIGAUT ont noté fréquemment une hypercholestérolémie dans les néphrites chroniques. D'après ces auteurs, le taux du cholestérol est normal ou peu élevé (1,30 gr. à 2,30 gr.) dans une néphrite bien tolérée, mais ce taux peut monter et atteindre des chiffres considérables (8 gr.), surtout dans les crises d'urémie avec accidents aigus. L'augmentation du cholestérol du sang, plus considérable souvent que celle des acides gras, va favoriser l'hydrémie par l'augmentation du coefficient lipocylique, coefficient qui règle l'imbibition.

Mais, d'après CHAUFFARD et ses collaborateurs, les plus grandes augmentations du cholestérol correspondent à une azotémie faible, et réciproquement une grande rétention azotée peut s'accompagner d'un taux de cholestérol normal ou peu élevé. Ainsi le rôle du cholestérol dans l'hydrémie fait souvent défaut chez des grands urémiques.

P. MONNIER, dans sa thèse (30), montre que, plus la rétention azotée augmente, plus forte est la quantité d'eau par litre de sang total.

Par suite de cette dilution, un litre de plasma renfermera plus d'eau par unité de volume, mais la teneur en protéides apparaîtra comme diminuée. Quand le sang sera fortement dilué, le volume globulaire va s'abaisser. A mesure que l'hydrémie augmente le rapport $\frac{\text{volume globulaire}}{\text{volume plasmatique}}$ diminue et les protéides baissent.

P. MONNIER montre, qu'à mesure que ce rapport s'élève, les protéides du sang total s'élèvent.

L'hydrémie va causer une hypoprotéidémie. Si cette hydrémie peut expliquer un abaissement modéré du taux des protéides, elle ne suffit pas à expliquer cette hypoprotéidémie considérable qu'on observe dans l'acidose d'origine rénale. De plus, si cette diminution des protéides n'était due qu'à l'hydrémie on ne devrait pas observer de l'hyperpolypeptidémie. Or, nos analyses prouvent que dans l'acidose avec hypoprotéidémie, il y a toujours augmentation des polypeptides sanguins.

Pour MOSCHKOWITZ, l'hypoprotéidémie peut résulter de plusieurs processus. Dans certains cas, un défaut d'apport alimentaire l'explique. Un processus plus important est celui de la perte des protéides. Cette perte est le fait, soit d'une élimination intestinale

TABEAU III

PROTEIDEMIE ET

N°	Nom	Protéides par litre de sang total	Polypeptides	
7	Ich.	219,71	82	
4	Vid.	176,82	44	
6	Larin.	175,04	66	
18	Bos. (1 ^e anal.)	172,11	108	
19	Saur. (6 ^e anal.)	170,73	66	
	(3 ^e anal.)	166,02	110	
1	Lam.	159,38	86	
2	Boul.	159,29	64	> 65
19	Saur. (4 ^e anal.)	156,22	86	
10	Dros.	153,43	180	
19	Saur. (5 ^e anal.)	150,39	100	
5	Har.	149,27	55	
3	Bes.	148,60	45	
9	Pouj.	146,04	76	
19	Saur. (2 ^e anal.)	140,72	164	
8	Chif.	139,07	164	
18	Bes. (2 ^e anal.)	139	176	
22	Rig. (2 ^e anal.)	138,94	96	> 100
	(1 ^e anal.)	138,74	156	
20	Caz. (1 ^e anal.)	138,19	136	
22	Rig. (4 ^e anal.)	131,71	196	

POLYPEPTIDEMIE.

N°	Nom	Protéides par litre de sang total	Polypeptides	
19	Saur. (1 ^e anal.)	129	44	} > 100
20	Caz. (2 ^e anal.)	125,39	248	
11	Eliab.	123,59	144	
21	Bert. (1 ^e anal.)	120,41	216	
20	Caz. (3 ^e anal.)	116,2	102	
19	Saur. (7 ^e anal.)	115,33	180	
22	Rig. (3 ^e anal.)	113,59	88	
13	Soul.	113	160	
21	Bert. (4 ^e anal.)	112,28	68	
15	Salg.	110,04	136	
17	Ram. (1 ^e anal.)	106,36	106	
14	Rouv.	103,12	224	
17	Ram. (2 ^e anal.)	99,81	110	
21	Bert. (3 ^e anal.)	99,80	236	
	(5 ^e anal.)	96,58	92	} 150 à 200
	(2 ^e anal.)	96,17	176	
20	Caz. (4 ^e anal.)	95,42	298	
21	Bert. (6 ^e anal.)	85,92	204	
12	Dard.	77,67	235	
16	Mart.	46,83	437	

(diarrhée), soit d'une ascite (anémie séreuse), soit enfin d'une perte de sang.

Si ces processus interviennent, ils ne peuvent expliquer l'hypoprotéidémie massive.

D'autres auteurs ont voulu expliquer l'hypoprotéidémie par la perte des protéides au niveau du rein. Si, dans certains cas, les quantités d'albumine éliminées par les urines peuvent atteindre un chiffre élevé, cette albuminurie peut aussi être inexistante à la période qui correspond à l'apparition de l'hypoprotéidémie.

Un autre mécanisme est nécessaire pour expliquer cette diminution considérable des protéides sanguins. L'hypothèse de la « *protéidolyse* », émise par JEANBRAU et CRISTOL explique cette hypoprotéidémie.

La protéidolyse chez les urémiques, se produit aux dépens à la fois des *protéides sériques* et des *protéides globulaires*. L'abaissement du taux de l'hémoglobine et l'anémie qui en résulte sont bien connus.

Enfin, pour certains auteurs, c'est la mauvaise production des protéides, causée par la maladie elle-même, qui fait baisser l'hémoglobine sanguine et les protéides plasmatiques. S'il n'y avait que mauvaise production, on ne devrait pas constater une augmentation des polypeptides.

Nos examens montrent qu'à mesure que les protéides sanguins diminuent les polypeptides augmentent. A une protéidémie allant jusqu'à 145 gr. par litre de sang total, correspond, dans la majorité des cas, une polypeptidémie supérieure à 65 mgr. 0/00 et jamais inférieure à 45 mgr. 0/00. A mesure que les protéides plasmatiques et globulaires diminuent les polypeptides, au contraire, augmentent. A une protéi-

démie variant entre 145 à 100 gr. 0/00 correspond presque toujours une polypeptidémie supérieure à 100 mgr. 0/00 et très souvent à 150 mgr. 0/00.

Puis, les polypeptides sanguins atteignent des chiffres énormes si les protéides continuent à baisser. Le malade n° 18 présente un indice de polypeptidémie de 437 mgr. 0/00, qui trouve son explication dans la baisse énorme des protéides sériques (32 gr. 0/00) et globulaires (14,77 gr. 0/00).

Il y a même souvent, dans les fortes rétentions azotées, une augmentation sensible de l'azote aminé. Cette légère hyperamino-acidémie, surtout plasmatique, coïncide avec une élévation considérable de l'azote polypeptidique. Seule la protéidolyse explique à la fois l'hyperamino-acidémie et l'hyperpolypeptidémie.

Il reste à examiner une question : celle de la liaison entre l'imperméabilité rénale et les troubles du métabolisme azoté.

Comme l'a montré CRISTOL avec ses collaborateurs, trois grands facteurs peuvent être responsables de l'augmentation des polypeptides sanguins. Ce sont :

- 1° l'insuffisance rénale ;
- 2° l'insuffisance hépatique ;
- 3° les troubles du métabolisme en général.

L'imperméabilité rénale est le facteur primordial de l'hyperpolypeptidémie des brightiques. Si la polypeptidémie est relativement indépendante de la marche de l'azotémie, il faut reconnaître que ce sont les grands azotémiques qui sont les grands polypeptidémiques. Cette imperméabilité rénale n'agit pas par rétention des polypeptides normaux. En effet, on ne trouve pas, en général, de polypeptides dans les uri-

nes, de plus, la simple rétention est insuffisante pour expliquer les chiffres énormes de l'azote polypeptidique. Il en est de même de la rétention possible des polypeptides alimentaires que le foie déficient aurait laissé passer dans la circulation générale. Par contre, l'hypothèse de la rétention de diastases protéidolytiques est bien plus séduisante. Les travaux de LOEPER, ont mis en évidence que le rein des néphritiques peut être imperméable aux *diastases protéidolytiques*. Ces diastases retenues dans le sang seraient la cause de l'augmentation des polypeptides, par suite de leur pouvoir lytique sur les protéides.

Les expériences d'auto-protéidolyse aseptique *in vitro* de LOEPER, montrent l'augmentation énorme, en quelques heures, de l'azote polypeptidique du sang des néphritiques, ainsi que l'augmentation de ces mêmes polypeptides dans le sang d'animaux à uretères liés et à néphrectomie double. P. CRISTOL, dans des expériences encore inédites, a étudié la répercussion de la rétention des diastases protéidolytiques sur le taux des composés azotés non protéiques du sang.

D'après P. CRISTOL (8), ses résultats, tout en confirmant, dans certains cas, les expériences de LOEPER, montrent que la question est beaucoup plus complexe. Les diastases protéidolytiques ne sont pas retenues seules, il y a en plus dans certains cas rétention de diastases peptidolytiques. L'augmentation de ces diastases peptidolytiques, est la cause d'une baisse des polypeptides préexistants dans le sang, avec augmentation de l'azote aminé qu'on observe chez certains urémiques à évolution rapide. Dans d'autres cas, dit P. CRISTOL : « Il y a seulement hyperfonctionnement relatif des diastases protéidolytiques, et,

» dans ce cas, les résultats de nos expériences confirment ceux obtenus avec une pureté plus schématisé par le professeur LOEPER. »

Ce qui se passe dans le sang des urémiques n'est au fond, pour JEANBRAU et CRISTOL, que l'exaltation de processus diastasiques normaux, que l'on peut mettre en évidence dans les sérums aseptiques conservés à la température ordinaire, ainsi que l'ont montré CRISTOL, MONNIER et JULIEN.

Si l'imperméabilité rénale est un facteur primordial de l'hyperpolypeptidémie, l'insuffisance hépatique contribue à augmenter ces polypeptides. C'est en effet, dans les hépato-néphrites graves avec urémie, que l'on rencontre les taux les plus élevés de polypeptidémie (0,416 ; 0,520 ; 0,904, d'après certaines observations de CRISTOL et ses collaborateurs). Le foie peut être insuffisant dans sa fonction protéidolytique, soit qu'il n'arrête pas les polypeptides exogènes et endogènes, soit encore qu'il ne les hydrolyse pas et ne les transforme pas en mono-peptides. Probablement, les deux fonctions sont déficientes. Mais, en plus, il faut qu'il y ait dans l'organisme une hyperproduction de polypeptides. En effet, le passage des polypeptides digestifs dans la circulation générale, qui est possible lorsque le foie est déficient, n'expliquerait pas le taux de l'azote polypeptidique, par suite de l'inanition absolue ou protéique auxquelles sont soumis les urémiques de par leur régime, leur anorexie ou leurs vomissements.

La production exagérée des polypeptides chez l'urémique, est causée indubitablement par une protéidolyse massive et continue. L'hyperazotémie et l'hyperuricémie d'origine endogène sont des témoins de cette protéidolyse. L'hyperpolypeptidémie des néphrites,

chronique et progressive, doit ces deux qualités à la continuité de la protéidolyse, à l'insuffisance hépatique et à l'imperméabilité rénale.

L'hypoprotéidémie plasmatique et l'anémie des néphritiques résultent de la protéidolyse qui s'exerce sur les protéides sériques et protéides globulaires. Nous avons mis en évidence le parallélisme existant entre la baisse de la réserve alcaline et l'hypoprotéidémie. Cela montre que l'hypoprotéidémie par protéidolyse, donc avec hyperpolypeptidémie, est un facteur des troubles physico-chimiques qui provoquent l'acidose d'origine rénale.

CONCLUSIONS

I. — L'acidose d'origine rénale existe. Ses signes cliniques et surtout ses tests chimiques en sont les preuves formelles.

II. — Les troubles de la fonction ammonio-productrice du rein et l'imperméabilité rénale aux ions acides sont les conditions essentielles qui déterminent l'apparition de l'acidose d'origine rénale.

III. — Parmi les différents tests étudiés, le dosage de la réserve alcaline est le témoin le plus constant et le plus précieux pour apprécier l'acidose rénale.

IV. — La réserve alcaline ne baisse qu'après saturation des tampons sanguins. Les protéides constituent, vis-à-vis de celle-ci le système tampon le plus important après les phosphates.

V. — Le rapport $\frac{\text{Cl Gl}}{\text{Cl Pl}}$ ne peut être considéré comme un témoin fidèle de l'acidose d'origine rénale.

L'étude simultanée de la protéidémie, de la réserve alcaline et du rapport $\frac{\text{Cl Gl}}{\text{Cl Pl}}$ nous a montré :

a) que lorsqu'il y a baisse de la réserve alcaline,

sans diminution du taux des protéides, le rapport $\frac{\text{Cl Gl}}{\text{Cl Pl}}$ est généralement élevé.

b) ce stade s'observe au début de l'acidose, avec réserve alcaline légèrement abaissée (45 cc. de CO_2 pour 100). Le taux des protéides n'est pas modifié mais nous rencontrons une élévation du rapport $\frac{\text{Cl Gl}}{\text{Cl Pl}}$

VI. — Dans la majorité des cas, à une hypoprotéidémie, correspond une baisse de la réserve alcaline. Cette diminution des protéides sanguins est due à un abaissement de la proportion des globules rouges (le rapport $\frac{\text{volume globulaire}}{\text{volume plasmatique}}$ est bas, comme l'a montré P. MONNIER dans sa thèse), et à une diminution des protéides sériques et surtout globulaires.

VII. — Cette hypoprotéidémie peut être causée :

a) par l'hydrémie, qui est favorisée par l'hypercholestérolémie (surtout importante au début des néphrites chroniques). Mais l'hydrémie ne suffit pas pour expliquer les importantes diminutions des protéides sanguins que nous avons observées au cours de l'acidose rénale.

b) il nous apparaît que la protéidolyse joue un rôle très important.

VIII. — Seule la protéidolyse fournit l'explication de cette hypoprotéidémie.

IX. — La preuve de cette protéidolyse est donnée par l'augmentation des polypeptides sanguins. Nos analyses montrent qu'à mesure que les protéides diminuent les polypeptides augmentent.

X. — L'hypothèse de rétention de diastases protéolytiques explique d'une manière séduisante l'augmentation des polypeptides.

XI. — L'hyperpolypeptidémie massive provient de la continuité de la protéidolyse. C'est pourquoi l'indice de polypeptidémie de CRISTOL et PUECH est actuellement le facteur le plus certain de pronostic immédiat.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) AMBARD (L.) et SCHMID (F.). — La réserve alcaline
G. Doin et Cie, Paris, 1928.
- (2) AMBARD (L.), SCHMID (F.) et ARNOVLYEVITCH (M.). — *Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1927, tome 51, n° 3.
- (3) BALLIF (L.) et GHERSCOVICI (I.). — La valeur du rapport
Cl globulaire/Cl plasmatique, dans le syndrome aci-
dose, *Bull. de la Société Roumaine de neurol, psy-
chiat., psychol. et endocrin.*, 21 mars 1932.
- (4) BLUM (L.) et VAN CAULAERT (C.). — Le rôle du sel dans
les néphrites, *Masson et Cie*, 1931.
- (5) BOUKOVALA (A.). Contribution à l'étude physiopatholo-
gique de la créatininémie, *Thèse Montpellier*, 1923-
1924, n° 3.
- (6) CHAUFFARD, LAROCHE (Guy) et GRIGAUT. — Le taux de
la cholestérinémie au cours des cardiopathies chro-
niques et néphrites chroniques, *C. R. Soc. biol.*,
21 janv. 1911, p. 108.
- (7) CRISTO (P.). — Etude sur la désalbumination du sang
et des humeurs en vue du dosage de l'azote total
non protéique et de son exploration en physio-
pathologie, 1 vol., *Maloine Paris*; *Valat, Montpel-
lier*.
— Nouvelles études sur la désalbumination du sang en
vue du dosage de l'azote total non protéique et de
la détermination de l'indice de polypeptidémie,
Bull. Soc. Chim. Biol., 1929, II, 92-110.
- (8) CRISTOL (P.). — Sur l'existence et la signification de
l'hyperpolypeptidémie chez les néphritiques, *Paris
Médical*, n° 42, 21 octobre 1933.

- (9) CRISTOL (P.) et PUECH (A.). — Rôle des polypeptides dans l'intoxication urémique, *Annales de Médecine*, janv. 1929, p. 43.
- (10) CRISTOL (P.) et PUECH (A.). — Valeur comparée de la réserve alcaline et de la polypeptidémie dans le pronostic des néphrites urémigènes, *Presse Médicale*, 26 juin 1929.
- (11) CRISTOL (P.), PUECH (A.) et MONNIER (P.). — Modifications de l'équilibre du chlore sanguin dans l'hyperazotémie et l'acidose d'origine rénale, *Archiv. de la Soc. des Scienc. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc médit.*, 1929, t. x, p. 195.
- (12) DESGREZ, BIERRY, et RATHERY. — Etat d'acidose, méthode d'épreuve et traitement, *C. R. Acad. Scienc.*, 1922, t. CLXXV, p. 117.
- (13) GÉNEVOIS (L.). — Métabolisme des substances azotées, *Biologie médicale*, vol. XXIII, n° 4, p. 153-189, avril 1933.
- (14) GIRAUD (G.). — Rétention indoxylémique et néphrite chronique, *Journ. Méd. franç.*, 1930, 9, p. 329.
- (15) GIRAUD (Mlle). — Etude sur les rétentions azotées, *Thèse Montpellier*, 1917.
- (16) GIRAUD (G.), GIRAUD (M.) et MONNIER (P.). — De la signification de l'indoxylémie au cours des rétentions azotées d'origine rénale, *Journ. Méd., numéro spécial à l'indoxylurie et l'indoxylémie*, n° 7 de juillet 1933.
- (17) GOETHGENS (C.). — Ausscheidung freier Sauren durch den Harn, *Centralblatt f. med. Wissens Chaft*, 1872 n° 53.
- (18) HENDERSON (L. J.). — Le sang, système physico-chimique. Traduction française de C. Van Caulaert et A. Roche, *Les° presses° universitaires° de France*, Paris, 1931.
- (19) HENDERSON et PALMER. — On the several factors of acid excretion in nephritis, *Journ. of biological chemistry*, t. XXI, 1915.
- (20) JEANBRAU (E.) et CRISTOL (P.). — La valeur pronostique de l'étude des divers composés azotés non protéiques du sang dans les maladies de l'appareil urinaire. *LXIV° Congrès des Sociétés Savantes*, Clermont-Ferrand, 7-11 avril 1931.

- (21) JEANBRAU (E.) et CRISTOL (P.). — Sur le mécanisme physiopathologique et les caractéristiques chimiques de l'acidose d'origine rénale, *Ext. des Bull. et Mém. de l'Assoc. franç. d'urologie*, 1931.
- (22) JEANBRAU (E.) et CRISTOL (P.). — Etude sur la concentration des ions hydrogènes (pH) des urines séparées par le cathétérisme urétéral et épreuve de l'élimination acide provoquée, *XXIV^e Congrès franç. d'urologie*, Paris, 1924.
- (23) JEANBRAU (E.) et CRISTOL (P.). — Epreuve de l'ammoniurie provoquée dans l'étude des fonctions rénales, *XXIV^e Congrès franç. d'urologie*, Paris, 1924, pages 219-242.
- (24) JEANBRAU (E.) et CRISTOL (P.). — Influence de l'imperméabilité rénale sur les métabolismes endogènes chez les néphrétiques, *Congrès de l'Insuffisance Rénale*, Evian 18-20 sept. 1933, pp. 273-283.
- (25) JEANBRAU (E.), CRISTOL (P.) et BONNET (A.). — Essai de dissociation des divers facteurs de l'acidose d'origine rénale, *Congrès de Médecine*, Nancy, 1925.
- (26) JEANBRAU (E.), CRISTOL (P.) et BONNET (A.). — Un moyen d'exploration du fonctionnement rénal : l'appréciation des fonctions antiacidotiques du rein, *XXV^e Congrès franç. d'urologie*, Paris, 1925, pp. 201-206.
- (27) JEANBRAU (E.), CRISTOL (P.) et NIKOLITCH. — L'hyperuricémie, *Journ. d'urol. méd. et chirur.*, 1923, vol. I, p. 249.
- (28) JEAN SIMONE. — Contribution à l'étude de l'influence de la fonction ammonio-productrice du rein sur le rapport de l'azote formol à l'azote hypobromite, *Thèse Montpellier*, 1926.
- (29) LAUDAT (M.). — Variations simultanées du chlore et de l'urée dans le sang des sujets atteints de néphrite chronique, *C. R. Soc. biol.*, 1929, pp. 33-35.
- (30) MONNIER (P.). — Sur la répartition entre les globules et le plasma sanguins, de quelques non-électrolytes, envisagée au point de vue physico-chimique, *Thèse Montpellier*, 1930.
- (31) OTTO JERWELL. — *Acta medica scandinavica supplementum*, n^o XXX.

- (32) RATHERY, BIERRY et SIGWALD. — Néphrite aiguë et acidose, *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1925, t. 49, n° 28.
- (33) RATHERY (F.) et DÉROT (M.). — L'acidose rénale, *Congrès de l'Insuffisance Rénale*, Evian, 18,20 sept. 1933, pp. 105-147.
- (34) SALKOWSKI (E.). — *Berichte der Deutschen. Chem. Gesellschaft*, 1872, vol. 5, p. 637.
- (35) WALTER (F.). — Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den thierischen Organismus, *Arch. für experim. Pathol. und Pharmak.*, 1877, t. 7.
- (36) WEIL (J.). — Les modifications des protéines du sérum en pathologie, *Thèse Strasbourg*, 1930.
- (37) WEIL (M. P.) et GUILLAUMIN (Ch. O.). — L'acidose des néphrites, *Bull. et Mém. de la Soc. des hôp. de Paris* nov. 1929, p. 1539.

En ma qualité de Censeur de
tour, j'ai lu la Thèse ayant
pour titre :

*Recherches sur la pathogé-
nie de l'acidose d'origine
rénale.*

par M. YELDA Louis

Je pense que la Faculté peut
en permettre l'impression.

Montpellier, le 27 octobre 1933

Le Professeur,
P. CRISTOL.

Vu :

Montpellier le 13 octobre 1933.

Le Doyen,
EUZIERE.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur,
TAILLIART.

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS	7
CHAPITRE PREMIER — <i>Introduction</i>	11
CHAPITRE II. — <i>Historique</i>	13
CHAPITRE III. — <i>Tests de l'acidose d'origine rénale</i>	18
I. — Signes cliniques	18
II. — Tests chimiques	20
A. — Stigmates urinaires	20
B. — Stigmates sanguins principaux	22
C. — Symptômes sanguins secondaires	26
CHAPITRE IV. — <i>Eléments de pronostic</i>	35
CHAPITRE V. — <i>Méthodes et techniques utilisées</i>	41
CHAPITRE VI. — <i>Génèse de l'acidose d'origine rénale</i> ...	47
CHAPITRE VII. — <i>Relation entre la réserve alcaline et</i> <i>la chlorémie</i>	61
CHAPITRE VIII. — <i>Relation entre la réserve alcaline et</i> <i>les protéides sanguins</i>	71
CHAPITRE IX. — <i>Protéidolyse</i>	79
CONCLUSIONS	89
BIBLIOGRAPHIE	93

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits a l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

